

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Auguste LOUBATIÈRES

*Docteur en médecine
Chef des travaux de pharmacodynamie
Chargé des fonctions d'agrégé de physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier
Chargé de recherches au C. N. R. S.*

1^{re} THÈSE. — PHYSIOLOGIE ET PHARMACODYNAMIE DE CERTAINS DÉRIVÉS
SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS. CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SUBSTANCES SYNTHÉTIQUES A TROPISME ENDOCRINIEN.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 1^{er} juin 1946 devant la Commission d'examen

MM. MATHIAS	<i>Président</i>
EMBERGER.....	} <i>Assesseurs</i>
MOUSSERON....	
HEDON	

MONTPELLIER
CAUSSE, GRAILLE & CASTELNAU
Imprimeurs
7, rue Dom-Vaissette, 7

[1946]



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PHYSIOLOGIE ET PHARMACODYNAMIE
DE
CERTAINS DÉRIVÉS SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SUBSTANCES SYNTHÉTIQUES A TROPISME
ENDOCRINIEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Doyen : M. MATHIAS, Professeur de Zoologie et de Biologie générale.

<i>Professeurs honoraire</i>	}	MM. F. BATAILLON, R. JACQUES, J. PAVILLARD J. CABANNES, M. THORAL, M. CASTERAS M. GODECHOT, E. BATAILLON.
----------------------------------	---	---

Maître de Conférence honoraire : M. L. MAURY.

<i>Professeurs</i>	}	MM. F. REBOUL.....	Physique
		P. HUMBERT.....	Mathématiques
		L. GAY.....	Chimie
		E. TURRIÈRE.....	Mathématiques
		J. SOULA.....	Mathématiques
		M. MOUSSERON....	Chimie
		L. EMBERGER.....	Botanique
		C. BOUHET.....	Physique
		E. CARRIÈRE.....	Chimie
		G. DENIZOT.....	Géologie

<i>Maîtres de Conférences</i>	}	MM. VALENSI.....	Chimie
		J. DIVE.....	Mathématiques
		P. CHATELAIN.....	Minéralogie
		O. TUZET (Mlle)....	Zoologie
		M.-J. TROCHAIN....	Botanique coloniale

Secrétaire : M. H. RUFFIER.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Auguste LOUBATIÈRES

Docteur en médecine

Chef des travaux de pharmacodynamie

Chargé des fonctions d'agrégé de physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier

Chargé de recherches au C. N. R. S.

1^{re} THÈSE. — **PHYSIOLOGIE ET PHARMACODYNAMIE DE CERTAINS DÉRIVÉS
SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS. CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SUBSTANCES SYNTHÉTIQUES A TROPISME ENDOCRINIEN.**

2^e THÈSE. — **PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.**

Soutenues le 1^{er} juin 1946 devant la Commission d'examen

MM. MATHIAS *Président*

EMBERGER	} <i>Assesseurs</i>
MOUSSERON	
HEDON	

MONTPELLIER

CAUSSE, GRAILLE & CASTELNAU

Imprimeurs

7, rue Dom-Vaissette, 7



INTRODUCTION

Les substances de synthèse dont l'étude se poursuit depuis plusieurs années d'une façon systématique constituent une source intarissable de richesses d'ordre pharmacodynamique et thérapeutique.

L'analyse physiologique de leurs « effets » sur l'organisme, a permis de doter l'arsenal expérimental et médicamenteux de magnifiques découvertes dont les conséquences ne peuvent être pour l'instant entièrement estimées.

Certes, tous les domaines de la physiologie ont bénéficié de l'étude de ces médicaments synthétiques et l'on pourrait en citer de multiples exemples qui intéressent les divers appareils de l'économie.

Ceux qui retiendront notre attention constituent un groupe en pleine élaboration. Il comprend des substances dont l'action s'exerce d'une façon préférentielle sur les glandes à sécrétion interne.

Pour bien exprimer notre pensée, nous considérons particulièrement utile d'en citer quelques exemples.

En 1942, KENNEDY [38] a montré que l'ingestion d'allylthiourée (thiosinamine) provoque, en même temps que son hypertrophie, des modifications histologiques du corps thyroïde du rat. Le même fait avait été d'ailleurs constaté par MACKENZIE et ses collaborateurs avec la sulfaguanidine [54] et par RICHTER et CLISBY [65] à l'aide de la phénylthiourée. A la suite de ces découvertes, l'activité anti-thyroïdienne a été reconnue à d'autres substances de structures moléculaires variées, telles la thiourée (HIMSWORTH [32], BERK et SAPEIKA [3], MAY, COTTET et NETTER [57]), le thiouracile (Mc GAVACK et ses collaborateurs [20]), la diiodothiosinamine (VELLUZ et GLEY [66]), la phénylthiourée, les acides amino-benzoïques, l'acide p.-aminophénylacétique, l'aminothiazol (ASTWOOD [1]), (BOVET, BABLET et FOURNEL [5]), la sufadiazine, la sulfapyridine, l'aminophénylsulfamide et le thiocyanate (Rawson, Hertz, MEANS [62]). — Or il semble bien que ces substances goitrigènes agissent

en s'opposant à la synthèse de la diiodotyrosine et de la thyroxine par les cellules thyroïdiennes et secondairement sur les processus qui assurent les corrélations antéhypophyso-thyroïdiennes.

Le hasard de l'expérimentation a conduit à la découverte de substances chimiques douées d'un tropisme particulier pour les cellules des îlots endocrines pancréatiques. En 1943, DUNN et ses collaborateurs [14-15] travaillant sur le choc traumatique expérimental furent amenés à injecter dans le torrent circulatoire du lapin, des mélanges d'alloxane, d'hémoglobine et de myoglobine. Les caractères de la mort de leurs animaux, le fait que certains d'entre eux présentaient des convulsions cédant aux injections de glucose, enfin la constatation que les survivants présentaient un diabète sucré, amenèrent ces auteurs à examiner les îlots de LANGERHANS des lapins intoxiqués par l'alloxane. Ils constatèrent alors la présence de lésions insulaires profondes qui signèrent le point d'attaque du produit.

Les mêmes propriétés furent reconnues simultanément à un autre dérivé de constitution chimique entièrement différente, bien que plus toxique, le 2 (p.-acétylamino-styryl)-6-diméthyl-aminoquinoline-méthochloride, appelé aussi, styryl-quinoline n° 90 qui est utilisé dans la lutte contre le trypanosome brucei [14].

Récemment BRUCKMANN G. et WERTHEIMER, ont montré que le méthylalloxane, l'alloxantine, la diméthylalloxantine, l'acide dialurique étaient également diabétogènes chez le rat [6].

L'action de l'alloxane et de ses dérivés paraît porter électivement sur les cellules endocrines du pancréas et les quelques tentatives expérimentales qui ont été faites pour découvrir une atteinte anté-hypophysaire ont été jusqu'ici négatives.

Ainsi, notre première assertion, selon laquelle il est possible de comprendre dans un même groupe pharmacodynamique un certain nombre de substances chimiques douées d'un tropisme préférentiel pour les organes à sécrétions internes, nous paraît suffisamment fondée. Nous proposons de qualifier ces produits synthétiques d'« endocrinotropes » (1).

Le travail que nous présentons constitue l'étude physiologique et pharmacodynamique d'une nouvelle substance à tropisme endocrinien et de ses dérivés. Comme nous le verrons, son action s'exerce également sur le pancréas endocrine.

(1) Il sera peut être nécessaire dans un avenir prochain d'établir des sous-groupes fonctionnels au sein du chapitre des substances endocrinotropes. C'est ainsi que certaines d'entre elles, parmi lesquelles les substances œstrogènes [7], [9], [13] pourront être qualifiées d'endocrinomimétiques; d'autres, telles les substances goïtrigènes d'endocrinolytiques. Tant que le mécanisme d'action de ces substances n'est pas clairement élucidé, nous considérons cette classification comme prématurée.

Voici comment nous avons été amené à entreprendre notre expérimentation :

★ ★

En mars 1942, M. JANBON et ses collaborateurs [34] étudiant le métabolisme et l'action thérapeutique de certaines sulfamides furent amenés à administrer par voie buccale à des malades thyphoïdiques, du para-aminobenzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (V. K. 57 ou 2254 R.P.) (1). En cours de traitement, ces expérimentateurs eurent l'attention attirée par l'apparition chez ces patients peu alimentés, de troubles particulièrement graves et dans certains cas, mortels. La symptomatologie de ces accidents, leur guérison rapide par l'injection intra-veineuse *précoce* de solution glucosée; enfin la constatation d'un taux bas de sucre sanguin au moment où ces troubles se manifestaient, conduisirent les auteurs à poser le diagnostic d'accidents hypoglycémiques déterminés par l'agent médicamenteux. Les résultats de leurs travaux furent publiés à partir de juillet 1942 [34 à 37].

Dès le mois de juin de la même année, nous avons entrepris nos recherches sur l'étude du mécanisme d'action du 2254 R.P. Il est superflu de souligner l'intérêt que peut présenter la découverte d'un dérivé synthétique hypoglycémiant, actif par voie buccale et relativement peu toxique. Nos recherches physiologiques ont été complétées par celles pharmacodynamiques des relations qui existent entre la structure moléculaire du corps actif et son action hypoglycémiante, ainsi que par l'étude de dérivés d'activité plus ou moins intense (2). Dans de récentes expériences, nous avons enfin essayé de traiter par le 2254 R.P. le diabète permanent déclenché chez le lapin par l'injection intraveineuse d'alloxane.

Les résultats obtenus au cours de nos recherches seront exposés dans l'ordre suivant :

PREMIÈRE PARTIE. — ANALYSE PHYSIOLOGIQUE DU MÉCANISME D'ACTION DES CORPS SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS.

CHAPITRE PREMIER. — Confirmation de l'action hypoglycémiante du para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.) chez le chien normal.

A. — Expériences aiguës.

(1) En 1941, Von KENNEL et KIMMIG [39, 40] ont réalisé la synthèse de toute une série de corps qu'ils désignèrent sous le vocable V.K. précédant le numéro du produit chimique. Presque tous ces composés sont des dérivés thiodiazolés du groupement sulfamide. Leur étude a été reprise et étendue par les Laboratoires de synthèse, Rhône-Poulenc qui ont coutume de faire suivre le numéro définissant leur produit des deux lettres R.P. C'est cette dernière nomenclature que nous avons adoptée.

(2) Trois publications de prise de date ont été réalisées [49, 50, 51]. D'autres sont en préparation.

B. — Expériences chroniques.

C. — Troubles nerveux graves irréversibles par les injections de glucose, causés par l'hypoglycémie prolongée déterminée par l'administration de doses répétées et massives de 2254 R.P.

CHAPITRE II. — Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol.

A. — Étude chez le chien dépancréaté.

a) Administration du 2254 par voie buccale.

b) Administration du 2254 par voie sous-cutanée.

c) Administration du 2254 par voie intramusculaire.

d) Administration du 2254 par voie intraveineuse.

B. — Étude chez le chien partiellement dépancréaté.

C. — Modifications du quotient respiratoire déterminées par le 2254 R.P.

a) Étude chez le chien partiellement dépancréaté.

b) Étude chez le chien totalement dépancréaté.

CHAPITRE III. — Étude et analyse du processus par lequel le 2254 R.P. excite les cellules insulino-sécrétrices du pancréas.

A. — L'excitation s'exerce-t-elle par voie nerveuse?

B. — L'excitation s'exerce-t-elle par un processus humoral?

CHAPITRE IV. — Autres hypothèses qui furent soumises au contrôle expérimental pour analyser le mécanisme de l'action hypoglycémiante du 2254 R.P.

A. — Action glycogénopexique sur le foie ou les muscles.

B. — Action inhibitrice sur le principe diabétogène du lobe antérieur de l'hypophyse.

C. — Action inhibitrice sur le processus glycolytique sanguin.

DEUXIÈME PARTIE. — RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET L'ACTIVITÉ HYPOGLYCÉMIANTE.

CHAPITRE PREMIER. — Aminothiodiazols non sulfamidés.

CHAPITRE II. — Benzènesulfamidothiodiazol.

CHAPITRE III. — Para-aminobenzènesulfamidothiazols.

CHAPITRE IV. — Para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols.

CHAPITRE V. — Alcools éthylique, méthylique, isopropylique, isobutylique, amylique.

CHAPITRE VI. — Para-aminobenzène-sulfoguanidine.

TROISIÈME PARTIE. — INTÉRÊT D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE,
PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE PRÉ-
SENTÉ PAR L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS
HYPOGLYCÉMIANTS.

- A. — Intérêt d'ordre physiologique.
- B. — Intérêt d'ordre pharmacodynamique.
- C. — Intérêt d'ordre thérapeutique.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

ANALYSE PHYSIOLOGIQUE
DU MÉCANISME D'ACTION
DES CORPS SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

CHAPITRE PREMIER

CONFIRMATION DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE
DU PARA-AMINO BENZÈNE-
SULFAMIDO-ISOPROPYLTHIODIAZOL
(2254 R.P. ou V.K. 57)
CHEZ LE CHIEN NORMAL

L'action hypoglycémiante du 2254 R.P. a pu être démontrée chez le chien au cours d'expériences aiguës ou chroniques. Nous avons pu d'autre part, à l'aide de ce produit, déterminer par l'administration de doses massives et prolongées, des troubles nerveux d'origine hypoglycémique, non curables par les injections de glucose.

A. — EXPÉRIENCES AIGÜES

L'effet hypoglycémiant de la drogue se manifeste, quelque soit le mode d'administration : *per os*, intra-musculaire ou intra-veineux.

a) *Administration du 2254 R.P. par voie buccale.*

EXPÉRIENCE du 13 juin 1942.

Chien : 15,800 kg. Robuste. 4 ans. A reçu son dernier repas la veille à 17 heures.

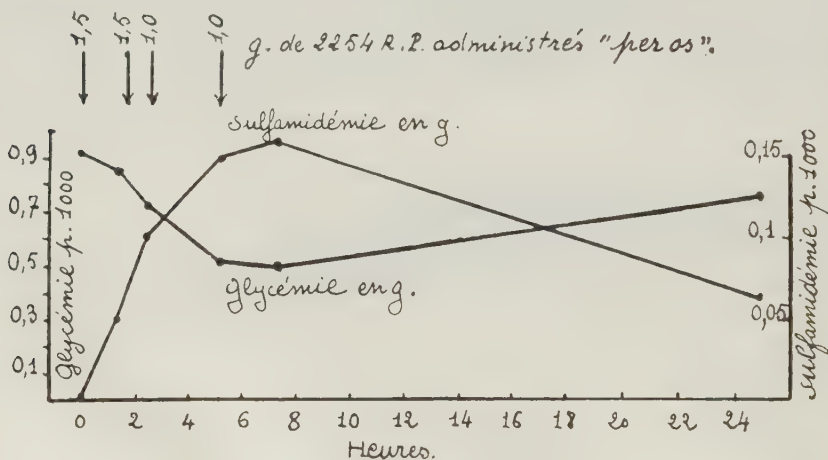
9 h 30 Glycémie = 0,91; Sulfamidémie = 0 (1).
 9 h 35 Ingestion de 3 cachets renfermant chacun 0,50 g de 2254 R.P.
 10 h 55 Glycémie = 0,85; Sulfamidémie = 50.
 11 h Ingestion de 3 cachets de 2254 R.P. soit 1,50 g de produit.
 12 h Glycémie = 0,72; Sulfamidémie = 100.
 12 h 05 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
 14 h 40 Glycémie = 0,52; Sulfamidémie = 150.
 14 h 45 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
 16 h 45 Glycémie = 0,50; Sulfamidémie = 160.

L'aminale est maintenu à jeun jusqu'au lendemain. Il est en bon état. La dose de 2254 R.P. administrée équivaut à 0,31 g/kg.

Le lendemain :

10 h 30 Glycémie = 0,76; Sulfamidémie = 64.

Les résultats sont résumés dans le graphique I. Il apparaît très nettement que le taux le plus bas de la glycémie est atteint pour le chiffre le plus haut de la sulfamidémie.



GRAPHIQUE I

Effets sur la glycémie de l'ingestion de doses répétées de 2254 R.P. (en tout 0,31 g/kg).

Variations en fonction de la sulfamidémie.
 (Exp. du 13 juin 1942).

Les autres expériences que nous avons pu réaliser nous ont permis de confirmer ce fait. En voici une seconde à titre d'exemple :

(1) Dans notre exposé, la glycémie est exprimée en grammes par litre de sang; la sulfamidémie totale en milligrammes par litre.

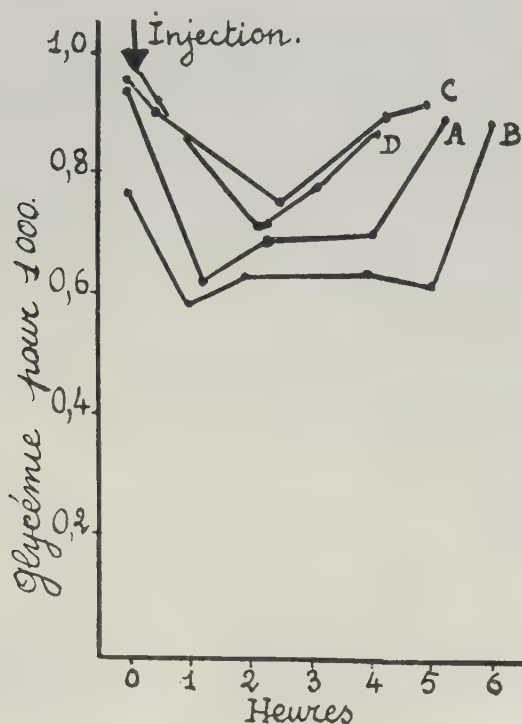
La glycémie est dosée par la méthode de Hagedorn-Jensen qui est actuellement classique.

La sulfamidémie totale est évaluée par la méthode de Paget [61].

EXPÉRIENCE du 18 juin 1942.

Chien : 7,600 kg. 2 ans. A reçu son dernier repas la veille à 17 heures.

9 h Glycémie = 0,95; Sulfamidémie = 0.
 9 h 20 Ingestion de 0,75 g de 2254 R.P. en cachets.
 10 h 40 Glycémie = 0,88; Sulfamidémie = 40.
 10 h 55 Ingestion de 0,75 g de 2254 R.P. en cachets.
 12 h Glycémie = 0,75; Sulfamidémie = 90.



GRAPHIQUE II

Effets sur la glycémie du chien de l'injection *intra-veineuse*
 (0,10 g/kg) de 2254 R.P. :

Courbe A : (Exp. du 18-XII-1944) et

Courbe B : (Exp. du 15-I-1946).

Effets sur la glycémie du chien de l'injection *intra-musculaire*
 (0,05 g/kg) de 2254 R.P. :

Courbe C : (Exp. du 12-IV-1945) et

Courbe D : (Exp. du 16-IV-1945).

12 h 05 Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
14 h 30 Glycémie = 0,50; Sulfamidémie = 150.
15 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
17 h Glycémie = 0,50; Sulfamidémie = 160.

L'animal a reçu en tout 0,32 g/kg de 2254 R.P. Il est gardé à jeun jusqu'au lendemain.

Le lendemain :

10 h Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 70.

b) *Administration de 2254 R.P. par voie intra-veineuse.*

EXPÉRIENCE du 18 décembre 1944.

Chien : 6 kg. En très bon état. Animal à jeun, dernier repas la veille à 17 heures

9 h 45 Glycémie = 0,94.
9 h 46 Injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de solution à 20 p. 100 de 2254 R.P.
11 h Glycémie = 0,625.
12 h Glycémie = 0,69.
13 h 45 Glycémie = 0,70.
15 h Glycémie = 0,89.

EXPÉRIENCE du 15 janvier 1946.

Chien : 7 kg. Dernier repas la veille à 17 heures.

10 h Glycémie = 0,77.
10 h 02 Injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de solution à 20 p. 100 de 2254 R.P.
11 h Glycémie = 0,58.
11 h 57 Glycémie = 0,63.
13 h 55 Glycémie = 0,63.
15 h Glycémie = 0,60.
16 h 05 Glycémie = 0,88.

Ces deux expériences montrent que par voie intra-veineuse l'effet hypoglycémiant du 2254 R.P. apparaît également. L'action sur la glycémie est plus rapide que lorsque le produit est administré par voie buccale. (Comparer les graphiques I et II).

c) *Administration du 2254 R.P. par voie intra-musculaire.*

EXPÉRIENCE du 12 avril 1945.

Chien : 6 kg. 5 ans. Dernier repas la veille à 17 heures.

9 h Glycémie = 0,95.
9 h 05 Injection intra-musculaire de 0,05 g/kg de solution à 20 p. 100 de 2254 R.P.
9 h 30 Glycémie 0,90.
11 h 30 Glycémie = 0,75.
13 h 15 Glycémie = 0,90.
15 h Glycémie = 0,92.

EXPÉRIENCE du 16 avril 1945.

Chien : 10 kg. 3 ans. Dernier repas la veille à 17 heures.

8 h 50	Glycémie = 1,00.
8 h 55	Injection intra-musculaire de 0,05 g/kg de solution à 20 p. 100 de 2254 R.P.
9 h 25	Glycémie = 0,92.
11 h 05	Glycémie = 0,72.
12 h	Glycémie = 0,77.
13 h	Glycémie = 0,87.

Ces deux dernières expériences, mises en parallèle avec les précédentes montrent que pour une même dose de 2254 R.P. injectée dans les mêmes conditions expérimentales, l'hypoglycémie maxima se produit dans des délais sensiblement identiques.

Elles prouvent en outre que pour des doses de 2254 R.P. relativement faibles (0,05 g/kg intra-musculaire) l'action hypoglycémiante se manifeste tout de même nettement (voir graphique II).

B. — EXPÉRIENCES CHRONIQUES

EXPÉRIENCE du 17 au 21 juin 1942.

Cette expérience a été réalisée sur un chien de 15 kg, qui, à jeun au début de l'expérience, a été pratiquement maintenu dans cet état pendant toute l'observation. Il a seulement absorbé un peu de viande destinée à enrober les cachets de 2254 R.P. qu'il ingérait. L'observation s'est poursuivie pendant plus de 100 heures.

Malgré l'ingestion en 4 jours de 20 g de 2254 R.P., soit 5 g par jour (0,33 g/kg et par jour) l'animal n'a présenté aucun accident de type hypoglycémique. Dans l'urine on n'a constaté ni albumine, ni pigments.

Chien : 15 kg. 4 ans. Dernier repas la veille à 17 heures.

Premier jour.

9 h	Glycémie = 0,74; Sulfamidémie = 0.
9 h 05	Ingestion de 2 cachets à 0,5 g de 2254 R.P.
12 h	Ingestion de 2 cachets à 0,5 g de 2254 R.P.
14 h 15	Ingestion de 2 cachets à 0,5 g de 2254 R.P.
16 h	Glycémie = 0,56; Sulfamidémie = 75.
17 h	Ingestion de 2 cachets à 0,5 g de 2254 R.P.
17 h 50	Ingestion de 2 cachets à 0,5 g de 2254 R.P.

L'animal est maintenu à jeun.

Deuxième jour.

8 h 45	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
10 h	Glycémie = 0,69; Sulfamidémie = 60.
11 h	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
14 h 20	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
16 h 05	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
16 h 30	Glycémie = 0,56; Sulfamidémie = 100.
17 h 45	Ingestion de 1 de 2254 R.P.

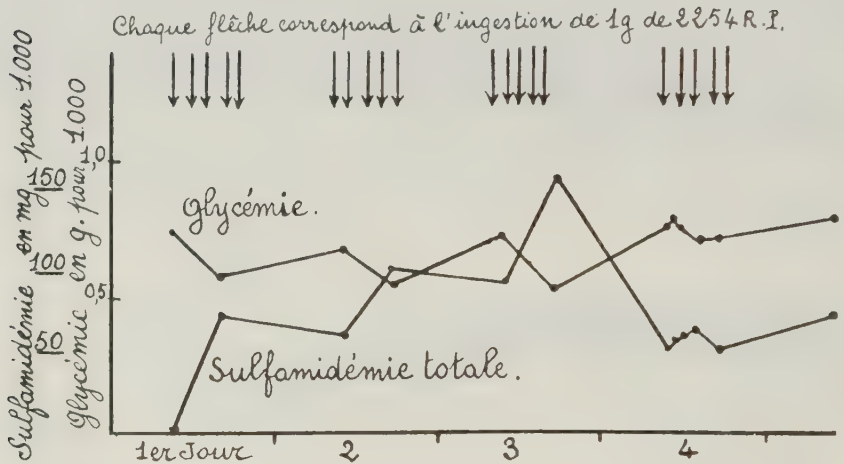
L'animal a donc ingéré comme la veille 5 g de 2254 R.P.; il est maintenu à jeun.

Troisième jour.

Les urines émises durant la nuit sont colorées, mais ne contiennent ni albumine, ni pigments.

8 h	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
9 h 45	Glycémie = 0,73; Sulfamidémie = 90.
9 h 55	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
11 h 45	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
14 h 05	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
16 h	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
17 h 30	Glycémie = 0,52; Sulfamidémie = 160.

Le chien est maintenu à jeun.



GRAPHIQUE III

Comportement de la glycémie du chien au cours d'une expérience chronique pendant laquelle le 2254 R.P. a été administré *per os* en prises journalières (0,33 g/kg) discontinues.

Variations en sens inverse de la sulfamidémie.

Quatrième jour.

8 h 50	Glycémie = 0,76; Sulfamidémie = 50.
8 h 55	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
10 h 30	Glycémie = 0,78.
12 h	Glycémie 0,755; Sulfamidémie = 60.
12 h 05	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
14 h 45	Glycémie = 0,70; Sulfamidémie = 66.
14 h 50	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
17 h	Glycémie = 0,71; Sulfamidémie = 50.
17 h 05	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
18 h 30	Ingestion de 1 gr de 2254 R.P.

Cinquième jour.

10 h Glycémie = 0,78; Sulfamidémie = 70.

L'expérience cesse. L'animal est en très bon état.

Le graphique III qui résume notre observation met en évidence d'une façon saisissante les variations en sens inverses de la glycémie et de la sulfamidémie.

C. — TROUBLES NERVEUX GRAVES
IRRÉVERSIBLES PAR LES INJECTIONS DE GLUCOSE,
CAUSÉS PAR L'HYPOLYCYÉMIE PROLONGÉE
DÉTERMINÉE PAR L'ADMINISTRATION
DE DOSES RÉPÉTÉES ET MASSIVES DE 2254 R.P.

Alors qu'ils étudiaient expérimentalement les effets de l'insuline-protamine-zinc chez le chien totalement dépancréaté, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et G. HEYMANN ont eu leur attention attirée par l'apparition, chez certains animaux placés dans des conditions expérimentales déterminées, de troubles nerveux graves [28, 29, 30 44].

Ces accidents étaient toujours consécutifs à l'administration de doses excessives d'insuline-protamine-zinc qui entretenaient pendant plusieurs heures un état d'hypoglycémie prolongée. La caractéristique principale de ces troubles consistait en ce que, contrairement aux accidents hypoglycémiques habituellement constatés, ils ne régressaient pas par les injections de glucose.

JANBON et ses collaborateurs rapprochèrent les accidents hypoglycémiques graves, non réversibles par les injections de glucose, constatés chez certains de leurs malades traités par le 2254 R.P. de ceux décrits par L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et G. HEYMANN.

Pour confirmer cette hypothèse, il nous a paru nécessaire de tenter de reproduire ces manifestations en administrant à un chien, des doses massives et répétées de 2254 R.P. Voici le protocole expérimental de cette expérience qui ne dura pas moins de 103 heures :

EXPÉRIENCE du 20 juillet 1942.

Chien jeune, genre épagneul. Poids 13,700 kg.

Premier jour.

9 h 55	Glycémie = 0,95; Sulfamidémie = 0.
10 h	Ingestion d'un cachet de 0,5 g de 2254 R.P. enrobé dans un petit morceau de viande.
11 h 55	Glycémie = 0,76; Sulfamidémie = 30.
12 h	Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
14 h	Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
16 h	Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
17 h 15	Glycémie = 0,83; Sulfamidémie = 40.
18 h	Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.

- 20 h 15 Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
22 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
23 h 30 Ingestion de 2 g de 2254 R.P.

L'animal a absorbé en tout 5,5 g de 2254 R.P.

Deuxième jour.

- 8 h 15 Glycémie = 0,87; Sulfamidémie = 50
8 h 20 Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
10 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
11 h 50 Glycémie = 0,87; Sulfamidémie = 50
14 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
16 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
17 h 55 Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
17 h 50 Glycémie = 0,77; Sulfamidémie = 50.
20 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
22 h Ingestion de 0,5 g de 2254 R.P.
23 h 30 Ingestion de 2 g de 2254 R.P.

Le chien a ingéré au cours de cette seconde journée 6 g de 2254 R.P.

Troisième jour.

- 8 h 30 Glycémie = 0,69; Sulfamidémie = 75.
8 h 35 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
10 h Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
12 h Glycémie = 0,63; Sulfamidémie = 100.
12 h 05 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
14 h Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
16 h Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
17 h 45 Glycémie = 0,55; Sulfamidémie = 200.
17 h 50 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
21 h Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
22 h Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
23 h 30 Ingestion de 4 g de 2254 R.P.

Pendant cette troisième journée le chien n'a pas ingéré moins de 12 g de 2254 R.P. Cependant malgré la prolongation de l'état hypoglycémique, il n'a pas été possible de constater des convulsions.

On décida donc d'augmenter les doses au cours de la suite de l'expérience; en outre le produit actif sera administré par voie hypodermique.

Quatrième jour.

L'animal, bien qu'en bon état est plus triste que les jours précédents.

- 8 h 45 Glycémie = 0,61; Sulfamidémie = 320.
8 h 50 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
10 h 30 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
12 h Glycémie = 0,58; Sulfamidémie = 280.
12 h 05 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
14 h 15 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
15 h 45 L'animal est triste, abattu, état subcomateux.
15 h 50 Glycémie = 0,59; Sulfamidémie = 280
17 h 45 Glycémie = 0,58; Sulfamidémie = 320.
17 h 50 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
19 h Le chien présente de petites secousses musculaires qui sont, en général, préliminaires aux accidents convulsifs.
21 h Glycémie = 0,40. De petits chocs portés sur la cage déterminent de petits soubressauts.

- 21 h 50 Le chien présente une violente *crise convulsive* typique, en tous points comparable à celle déterminée par l'hypoglycémie prolongée consécutive à l'injection de doses excessives d'insuline-protamine-zinc : mydriase, opisthotonos, membres antérieurs et postérieurs en extension, secousses toniques et cloniques, salivation abondante. Cette crise dure 5 minutes environ.
- 21 h 55 Mydriase intense. Glycémie = 1,12. Sulfamidémie = 350. L'élévation rapide de la glycémie est due, sans aucun doute à la glycogénolyse hépatique déterminée par une ou plusieurs décharges d'adrénaline : Véritable réaction de défense.
- 22 h L'animal est complètement restauré. Il est sur les pattes et ne présente aucun trouble de la marche. Le chien a donc été capable de guérir spontanément de la crise hypoglycémique en mobilisant son glycogène hépatique.
- 22 h 05 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P.
- 22 h 35 Sulfamidémie = 400.
- 22 h 35 Injection sous-cutanée de 4 g de 2254 R.P.
- 23 h Le chien est de nouveau couché sur le flanc, asthénique. Il présente des contractions musculaires fibrillaires.

L'animal n'a pas reçu moins de 18 g de produit actif au cours de cette quatrième journée d'observation.

Cinquième jour.

- 8 h Le chien est trouvé couché sur le flanc; souillé par ses matières; il salive abondamment. Ce sont des signes qui prouvent que des manifestations convulsives se sont produites pendant la nuit. Il suffit de frapper d'un coup de poing la table d'opération pour provoquer de violentes convulsions.
- 8 h 45 Injection sous-cutanée de 2 g de 2254 R.P. sulfamidémie = 480.
- 10 h 40 Violentes convulsions, si intenses qu'il est nécessaire de retirer l'animal de la cage à métabolisme pour éviter que les chocs de la tête ne brisent les glaces.

Malgré les difficultés on injecte par voie intra-veineuse 4 g de glucose (solution aqueuse glucosée à 20 p. 100). *Cette injection est sans effet curatif sur l'état convulsif.*

- 11 h Glycémie = 2,08.
- 11 h 05 Injection sous-cutanée de 4 g de 2254 R.P. Pas d'amélioration.
- 12 h Sulfamidémie = 420. Injection sous-cutanée de 4 g de 2254 R.P.
- 14 h 05 2 g de 2254 R.P. par voie cutanée.
- 15 h 30 Glycémie = 2,10. Sulfamidémie = 600. Violente crise convulsive malgré l'hyperglycémie entretenue par les convulsions.
- 15 h 40 Injection intra-veineuse de 4 g de glucose (solution à 20 p. 100) qui ne détermine aucune amélioration de l'état de l'animal.
- 16 h 17 Nouvelle crise convulsive.
- 16 h 40 L'animal est alors tué par ponction bulbaire. Son foie pèse 503 g ce qui représente 3,6 p. 100 du poids du chien.

Cette expérience montre donc que le 2254 R.P., corps hypoglycémiant, peut, au même titre que l'insuline ou l'insuline-protamine-zinc, déterminer des accidents convulsifs. La prolongation de l'état d'hypoglycémie est à l'origine de troubles nerveux graves, irréversibles par les injections de glucose.

CONCLUSION DU CHAPITRE PREMIER

On peut donc conclure de ce premier chapitre que le para-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 R.P.) est un corps hypoglycémiant. Son activité se manifeste, qu'il soit injecté par voie veineuse, intra-musculaire — ou qu'il soit administré *per os* —. Son administration prolongée à doses massives détermine un état hypoglycémique durable qui peut être à l'origine de troubles nerveux convulsifs, non curables par l'administration de glucose.

Il convenait alors de rechercher par quel mécanisme le 2254 R.P. exerce son action hypoglycémiante.

CHAPITRE II

ANALYSE DU MÉCANISME DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DU PARA-AMINOBENZENESULFAMIDO-ISOPROPYL - THIODIAZOL

La première hypothèse qui nous vint à l'esprit fut la suivante : le 2254 R.P. exerce son action hypoglycémiante en excitant la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas.

Pour vérifier ce point de vue il convenait d'étudier l'action de ce corps sur la glycémie du chien totalement dépancréaté.

A. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

Deux types d'expériences furent choisis. Dans le premier, le 2254 R.P. fut administré par voie digestive. Dans le second ce corps fut injecté par voie sous-cutanée ou par voie intra-musculaire.

a) *Administration du 2254 R.P. par voie buccale :*

EXPÉRIENCE du 30 juin 1942.

Chienne : 11,900 kg. Dépancréatée totalement 5 jours avant l'expérience, animal jeune, vigoureux, en très bon état. L'animal est à jeun, il n'est pas anesthésié.

9 h 30	Glycémie = 2,77.
9 h 40	Sulfamidémie = 0.
9 h 50	Ingestion de 2 cachets de 0,5 g de 2254 R.P. dans un morceau de viande destiné à les masquer.
10 h 50	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
11 h 55	Glycémie = 3,03.
12 h	Sulfamidémie = traces très légères inférieures à 10 mg.
12 h 05	Ingestion de 1 g de 2254 R.P.

14 h 30 Glycémie = 2,93; Sulfamidémie = 20.
14 h 35 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
16 h Glycémie = 3,03; Sulfamidémie = 40.
16 h 05 Ingestion de 1 g de 2254 R.P.
17 h 45 Glycémie = 2,87; Sulfamidémie = 75.

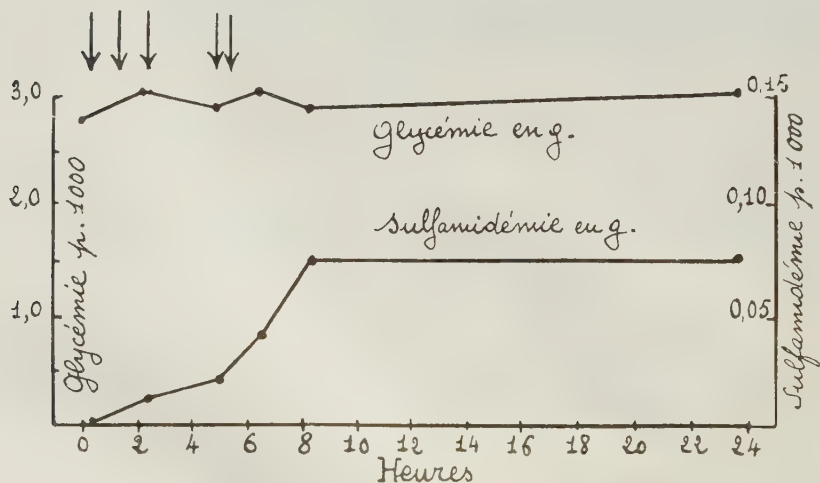
Le lendemain :

9 h 15 On trouve beaucoup de sucre dans les urines (apprécié par la réaction à la liqueur de Fehling).
Glycémie = 3,03; Sulfamidémie = 75.

CONCLUSION

Comme le montre le graphique IV qui résume l'expérience précédente, l'administration de 2254 R.P. par voie buccale n'a pas d'effet hypoglycémiant sur le chien dépancréaté.

Mais étant donné d'une part que le 2254 R.P. est particulièrement soluble en milieu alcalin, d'autre part que chez le chien totalement dépancréaté le suc pancréatique alcalin ne se déverse plus dans le duodénum on pouvait se demander si l'absence d'action du 2254 R.P. ne relevait pas d'une absorption diminuée de la substance active.



GRAPHIQUE IV

Effets de l'ingestion de 2254 R.P. (0,42 g/kg) sur la glycémie du chien totalement dépancréaté. (Exp. du 30-VI-1942).

Chaque flèche correspond à l'ingestion de 1 g de 2254 R.P.

b) *Administration du 2254 R.P. par voie sous-cutanée :*

EXPÉRIENCE du 10 juillet 1942.

Chienne : dépancréatée en un seul temps depuis 15 jours et maintenue en excellent état de nutrition par deux injections quotidiennes d'insuline administrées au moment des repas.

Le jour de l'expérience la dernière injection d'hormone pancréatique remonte à 36 heures ; le dernier repas a été donné 24 heures auparavant. Poids de l'animal : 10,350 kilogrammes.

9 h 55	Glycémie 3,77; Sulfamidémie = 0. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P. (solution sodée à 20 p. 100.
11 h 25	Glycémie 3,77; Sulfamidémie = 50. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
14 h 40	Glycémie 3,43; Sulfamidémie = 75. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
15 h 30	Glycémie = 3,49; Sulfamidémie = 100. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
17 h 20	Glycémie = 3,51; Sulfamidémie = 100. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.

c) *Administration du 2254 R.P. par voie intra-musculaire :*

EXPÉRIENCE du 10 avril 1945.

Chien : dépancréaté depuis 20 jours et maintenu en bon état de nutrition grâce à deux injections par jour d'insuline administrées au moment des repas. Dernière injection d'insuline la veille au matin, en même temps que le dernier repas, c'est-à-dire 24 heures avant le début de l'expérience. Poids de l'animal : 6 kilogrammes.

9 h	Glycémie = 3,50.
9 h 05	Injection intra-musculaire de 0,25 g de 2254 R.P. par kg.
10 h	Glycémie = 3,50.
11 h 55	Glycémie = 3,35.
14 h	Glycémie = 3,36.
16 h	Glycémie = 3,40.
18 h	Glycémie = 3,45.

CONCLUSION

L'administration (1) de 2254 R.P. par voies sous-cutanée ou intra-musculaire n'a pas eu d'effet appréciable sur la glycémie du chien totalement dépancréaté. Ces deux dernières expériences confirment donc la première dans laquelle la substance active avait été donnée par voie buccale.

Si l'on compare ces trois essais :

— dans le premier, le taux du sucre sanguin s'est élevé en cours d'expérience de 11 p. 100 au-dessus du niveau initial;

(1) Ajoutons que dans l'une de nos récentes expériences l'administration de 2254 R.P. par voie veineuse, 0,10 g/kg en solution à 20 p. 100, n'a modifié nullement la glycémie, qui est restée inchangée à 2,15 p. 1000 durant quatre heures.

— dans le deuxième, la glycémie s'est abaissée de 9 p. 100;

— dans le troisième, la variation glycémique a été au maximum de moins 4 p. 100 au-dessous du taux de départ.

Ces variations peuvent être considérées comme d'ordre physiologique et nullement en rapport avec l'administration du produit.

B. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

Il convenait de se demander quel serait le comportement de la glycémie si les animaux étaient placés dans des conditions expérimentales intermédiaires entre l'état normal et celui de dépancréatation totale. Pour réaliser celles-ci nous avons expérimenté la drogue chez le chien normal puis chez l'animal incomplètement privé de son pancréas.

EXPÉRIENCE du 20 mai 1943.

Chienne : 13,500 kg. En très bon état. Dernier repas 24 heures auparavant.

Expérience témoin.

9 h 20	Glycémie = 0,98. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
10 h 25	Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 100. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
11 h 55	Glycémie = 0,63; Sulfamidémie = 175. Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
15 h	Glycémie = 0,48; Sulfamidémie = 250. Injection sous-cutanée de 1 gr. de 2254 R.P.
16 h 15	Glycémie = 0,51; Sulfamidémie = 275.
18 h	Glycémie = 0,38; Sulfamidémie = 250.

L'animal est maintenu à jeun sauf eau jusqu'au lendemain.

Le lendemain :

9 h	Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 50.
-----	-------------------------------------

Après cette première expérience témoin, le chien est partiellement dépancréaté sous anesthésie à l'éther. Sur 30 grammes qui constituent la masse totale du pancréas on laisse un moignon de 5 grammes de pancréas (ce poids a été vérifié à l'autopsie) autour de l'abouchement du canal de Wirsung dans le duodénum.

Dans les jours qui suivent, le métabolisme glucidique de l'animal est surveillé. On peut constater que pour un régime de 600 grammes de viande cuite par jour administré en deux repas, l'animal ne devient pas glycosurique. La glycémie est un peu supérieure à la normale : 1,20 g, ce qui est parfaitement en rapport avec l'état de dépancréatation subtotale.

C'est seulement 7 jours après l'opération, l'animal étant complètement rétabli, que l'on effectue l'expérience comparative d'épreuve.

Expérience comparative le 9 juin 1943.

La chienne pèse 11,850 kg. Dernier repas 24 heures auparavant, comprenant 400 g de viande cuite. L'horaire suivi au cours de l'expérience précédente a été respecté.

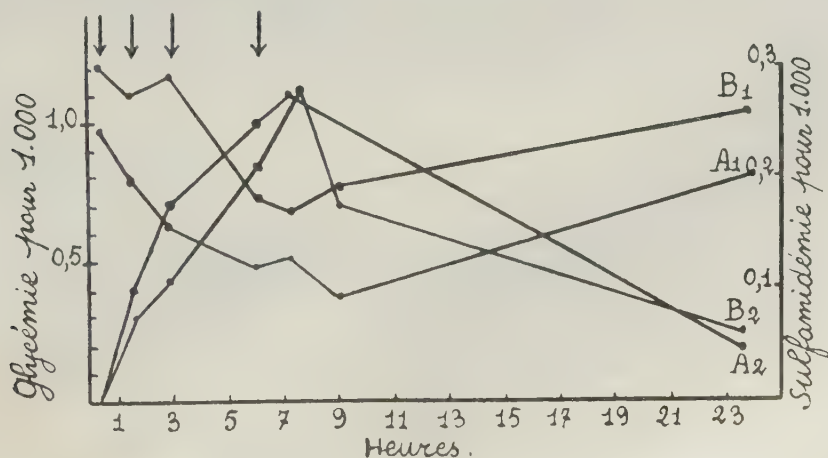
- 9 h 20 Glycémie 1,21; Sulfamidémie = 0.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
10 h 25 Glycémie = 1,11; Sulfamidémie = 75.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
11 h 55 Glycémie = 1,17; Sulfamidémie = 110.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
15 h 05 Glycémie = 0,73; Sulfamidémie = 210.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
16 h 10 Glycémie 0,69; Sulfamidémie = 275.
18 h Glycémie = 0,77; Sulfamidémie = 175.

L'animal est maintenu à jeun jusqu'au lendemain. Eau à volonté.

Le lendemain :

- 8 h 45 Glycémie = 1,05; Sulfamidémie = 60.

Une seconde expérience comparative fut tentée 7 jours après celle-ci dans les mêmes conditions expérimentales. Elle donna des résultats sensiblement identiques. Le taux initial de la glycémie était de 1,15 et s'abaisa jusqu'à 0,55.



GRAPHIQUE V

Action sur la glycémie du chien porteur seulement du 16 du pancréas, des injections sous-cutanées de 2254 R.P. (en tout 0,29 g/kg).

Chaque flèche correspond à l'injection de 1 g de 2254 R.P.

A₁ : Variations glycémiques chez le chien normal (Exp. témoin):

E₁ : Variations glycémiques chez le chien partiellement dépancréaté.

A₂ : Sulfamidémie (Exp. témoin):

B₂ : Sulfamidémie (Exp. sur le chien partiellement dépancréaté).

Conclusion de ces expériences sur le chien partiellement dépancréaté :

Ces expériences sur le chien porteur du 1/6 seulement de sa masse pancréatique montrent que l'action du 2254 R.P. sur la glycémie se manifeste même si le pancréas est fortement réduit. Elles permettent de considérer que ce corps se comporte comme *un excitant de l'insulino-sécrétion*.

L'examen des résultats montre en outre que l'abaissement maximum de la glycémie coïncide avec l'élévation maxima de la sulfamidémie (voir graphique V), fait que nous avons déjà noté dans nos expériences précédentes.

Nous avons par ailleurs des preuves qu'il suffit de la présence de quantités infimes de tissu pancréatique pour que se manifeste l'action hypoglycémiante de la drogue.

C'est ce que montre un fait fortuitement observé au cours de nos expériences réalisées dans le but de mesurer les modifications du Q.R. déterminées par l'administration de 2254 R.P. sur le chien dépancréaté totalement ou partiellement.

C. — MODIFICATIONS DU QUOTIENT RESPIRATOIRE
DÉTERMINÉES PAR LE 2254 R.P.

a) *Étude chez le chien partiellement dépancréaté :*

EXPÉRIENCE du 15 juin 1944.

Un chien de 15,500 kg subit dans un seul temps, sous anesthésie morphine-chloralose une opération destinée à priver complètement l'animal du pancréas. L'animal se rétablit parfaitement du choc opératoire. Il est traité à l'insuline les jours consécutifs.

Huit jours après l'opération le chien pèse 14,600 kg. On décide d'étudier les effets sur la glycémie du 2254 R.P., l'animal ayant reçu son dernier repas et la dernière injection d'insuline ordinaire 24 heures auparavant.

8 h 50	Glycémie = 2,22.
8 h 55	Ingestion de 8 cachets de 0,5 g de 2254 R.P. chacun enrobé dans un morceau de viande.
10 h 25	Glycémie = 2,47.
11 h 55	Glycémie = 2,50.
14 h 10	Glycémie = 2,15.
16 h 10	Glycémie = 1,97.
17 h 40	Glycémie = 1,75.

Cet abaissement inattendu de la glycémie permettait de douter de l'affirmation que la pancréatectomie avait été rigoureusement totale. Pourtant l'opération avait été effectuée avec beaucoup de soins; la disposition anatomique de la glande s'était montrée normale.

Les jours suivants, des mesures d'échanges gazeux destinées à étudier les variations du Q.R. déterminées par le 2254 R.P., furent entreprises :

La méthode utilisée fût celle dite du « confinement ». L'animal était placé dans une grande chambre métallique étanche de 853 litres. Un premier échantillon de gaz était prélevé au début de l'« expérience » après ventilation énergique. C'est 1 heure 15' environ après, que le second échantillon de gaz était prélevé. La température et la pression barométriques ont été soigneusement notés. Les dosages eudiométriques ont été faits à l'aide du grand eudiomètre de Plantefol. La teneur en CO², basse au début de l'expérience, s'élevait à la fin au voisinage de 1,2 p. 100.

Dans ces conditions voici les résultats que nous avons obtenus :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE, 20 juin 1944.

Dernier repas : 24 heures avant (viande cuite). Dernière injection d'insuline : 72 heures avant.

Quotient respiratoire : 0,712.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE, 21 juin 1944 (matin).

Dernier repas : 14 heures avant (viande cuite). Dernière injection d'insuline : 88 heures avant. L'animal ingère dans un peu d'eau 50 g de glucose 11 minutes avant d'être mis dans la chambre.

Quotient respiratoire : 0,934.

TROISIÈME EXPÉRIENCE, 21 juin 1944 (soir).

Dernier repas : 22 heures avant (viande cuite). Dernière injection d'insuline : 94 heures avant. Ingestion 5 heures 30 avant d'être mis dans la chambre, de 7 g de 2254 R.P. Ingestion 7 heures avant et 10 minutes avant de 50 g de glucose chaque fois dissous, dans de l'eau.

Quotient respiratoire : 0,963.

Comment devons-nous interpréter ces résultats ?

On sait que le Q.R. du chien totalement dépancréaté, qui est en moyenne de 0,71 subit peu ou pas de modifications sous l'influence du glucose [42, 58, 59, 24, 25]. Par contre, sa valeur s'élève si l'animal est soumis à l'action simultanée du glucose et de l'insuline [55].

Or notre expérience sur ce chien montrait que le Q.R. s'élevait pendant l'absorption de glucose et que cette ascension était encore accentuée par l'administration simultanée de 2254 R.P. L'animal se comportait donc comme s'il était incomplètement dépancréaté. Il fallait admettre que l'insuline qui permettait la combustion du glucose était d'origine endogène et que vraisemblablement le 2254 R.P. en stimulait la sécrétion. Le hasard voulut que nous puissions vérifier cette hypothèse.

En effet, après que ces mesures de Q.R. furent effectuées, notre animal subit une autre expérience destinée à vérifier le comportement de la glycémie sous l'influence du 2254 R.P. Le chien pesait 14,100 kg; il avait reçu son dernier repas 16 heures auparavant :

EXPÉRIENCE du 22 juin 1944.

10 h 44	Glycémie = 2,45.
10 h 45	Ingestion de 7 g de 2254 R.P.
12 h	Glycémie = 2,36.
14 h 20	Glycémie = 1,92.
15 h 45	Glycémie = 1,44.
17 h 30	Glycémie = 0,82.

La glycémie s'abaissait donc indiscutablement sous l'influence du 2254 R.P. et du jeûne.

Quelques jours après cette épreuve l'animal mourut à la suite de l'injection d'une dose excessive d'insuline. L'autopsie fut aussitôt faite. On examina attentivement le duodénum et l'on découvrit, au niveau de la ligature du canal de Wirsung, une petite masse nacrée de 3 mm de long, 3 mm de large, 2 mm d'épaisseur qui ressemblait à du tissu pancréatique. Elle pesait 0,3 g c'est-à-dire le centième environ du poids du pancréas d'un chien de cette taille (30 g). Ce fragment fut fixé dans du formol à 12 p. 100 salé. Il fût examiné histologiquement par le docteur BONHOMME. Il s'agissait bien de tissu pancréatique, renfermant des îlots de Langerhans parfaitement sains et en pleine activité.

Cette constatation fortuite vient donc à l'appui de nos précédentes conclusions.

b) *Étude de l'action du 2254 R.P. sur le quotient respiratoire du chien totalement dépancréaté.*

Nous nous devons toutefois d'étudier les effets du 2254 R.P. sur les échanges gazeux du chien privé complètement de pancréas.

Il convenait en effet de rechercher si le 2254 R.P. ne pouvait pas par son action propre avoir une *influence directe favorisante sur la combustion des glucides*.

Dans ce but deux chiens furent utilisés.

EXPÉRIENCE du 11 décembre 1944.

Chien n° 83. Poids : 13 kg, jeune, policier bâtard. Dépancréaté en un temps puis traité par l'insuline jusqu'à complète guérison de la plaie opératoire.

Dix-sept jours après l'opération on supprime l'insuline mais l'animal continue à recevoir à 9 h et 17 h ses repas de 400 g de viande cuite. Le lendemain même régime.

Le 11 décembre 1944, 53 heures après la suppression de l'insuline et 21 heures après le dernier repas, on effectue une mesure d'échanges gazeux par la méthode du confinement (voir page 29).

L'animal qui est fortement acidosique, demeure dans la chambre respiratoire pendant une heure. Les prélèvements de gaz sont faits au début et à la fin de l'expérience. Ils sont dosés à l'aide du grand Eudiomètre de Plantefol.

Dans ces conditions on obtient un *Q.R.* de 0,63 très bas il est vrai, mais certainement en rapport avec l'état d'acidose contrôlé par la présence d'une grande quantité de corps cétoniques dans l'urine.

A la sortie de la chambre, l'animal mange son repas constitué par 400 g de viande cuite, mais il ne reçoit pas d'hormone pancréatique.

Le lendemain, 12 décembre 1944, c'est-à-dire 72 heures après l'injection d'insuline et 22 heures après le dernier repas de viande cuite, nouvelle mesure d'échanges gazeux d'une durée d'une heure. 25 minutes avant d'être mis dans la chambre respiratoire l'animal a bu 250 cm³ d'eau renfermant 50 g de glucose en solution. Dans ces conditions le *Q.R.* trouvé est égal à 0,67.

Cet animal se comporte donc comme un chien totalement dépancréaté. Le *Q.R.* ne s'élève pratiquement pas sous l'influence du glucose.

A la sortie de la chambre respiratoire, le chien est maintenu à jeun jusqu'au lendemain matin où l'on désire effectuer une autre mesure d'échanges gazeux dans le but d'étudier l'action du 2254 R.P. seul.

Le 13 décembre 1944, l'animal se trouve alors placé dans les conditions expérimentales suivantes : la dernière injection d'insuline remonte à 93 heures, le dernier repas de viande a été pris 43 heures auparavant. 3 h 15 avant d'être placé dans la chambre respiratoire, l'animal a ingéré par sonde gastrique 4 g de 2254 R.P. dans 200 cm³ d'eau.

En raison de son importance, la mesure d'échanges gazeux se prolonge pendant 1 h 25 et dans ces conditions le *Q.R.* est trouvé égal à 0,71.

Chien n° 84. — Poids 13,300 kg. 4 ans environ. Est dépancréaté totalement en un seul temps puis traité par l'insuline jusqu'à guérison complète de la plaie opératoire. 27 jours après l'opération suppression de l'insuline, mais maintien du régime carné (400 g de viande cuite matin et soir). Le lendemain même régime. Puis les jours suivants, expériences d'échanges gazeux dans les conditions suivantes :

EXPÉRIENCE du 21 février 1945.

Poids du chien, 9,200 kg. Dernière injection d'insuline, 15 unités, 50 heures avant. Dernier repas (viande cuite) 19 heures avant.

Durée de la mesure : 2 heures.

Dans ces conditions le *Q.R.* = 0,76.

2 h 20 après être sorti de la chambre respiratoire, le chien boit 50 g de glucose dissous dans 250 cm³ d'eau.

Il se trouve alors placé dans la chambre respiratoire dans les conditions ci-après :

Poids du chien, 9,200 kg.

Dernière injection d'insuline, 54 h 30 avant.

Dernier repas (viande cuite), 23 h 30 avant.

Ingestion de 50 g de glucose dans 250 cm³ d'eau; 10 minutes avant le début de la mesure.

Durée de la mesure, 2 heures.

Résultat, *Q.R.* = 0,77.

A la sortie de la chambre, l'animal mange son repas de 400 g de viande cuite.

EXPÉRIENCE du 22 février 1945.

Le lendemain du jour où ces deux premières expériences ont été faites, on effectue d'autres mesures d'échanges gazeux. Les conditions expérimentales sont alors au début de la mesure :

Poids de l'animal, 9 kg.

Dernière injection d'insuline, 73 h 30 avant.

Dernier repas (viande cuite), 17 heures avant.

Injection sous-cutanée de 0,20 g/kg de 2254 R.P., 1 h 50 avant le début de la mesure.

Durée de la mesure, 2 h 10.

Résultat du Q.R. = 0,73.

1 h 15 après être sorti de la chambre respiratoire le chien reçoit par voie sous-cutanée 1 g de 2254 R.P. dans 5 cm³ de liquide sodique, et quelques instants après 50 g de glucose dans 250 cm³ d'eau. Puis le chien est replacé dans la chambre respiratoire pour une dernière mesure. Les conditions expérimentales sont alors :

Poids du chien, 9 kg.

Dernier repas (viande cuite), 21 h 30 avant.

Dernière injection d'insuline, 78 heures avant.

A reçu 6 heures avant 1,80 g de 2254 R.P. et 1 heure avant, 1 g de 2254. R.P. sous la peau.

15 minutes avant la mesure a ingéré 50 g de glucose dans 250 cm³ d'eau

Durée de la mesure ,2 heures.

Q.R. trouvé, 0,78.

CONCLUSIONS DES MESURES SUR LES ÉCHANGES GAZEUX

Si l'on examine comparativement les résultats obtenus dans les conditions expérimentales que nous avons précisées, on constate :

1° Que le Q.R. ne s'élève pas chez le chien totalement dépancréaté pendant l'ingestion de glucose.

2° Que le 2254 R.P. administré *per os* ou par voie sous-cutanée n'a pas augmenté le Q.R. de cet animal.

3° Que l'administration simultanée de glucose et de 2254 R.P. n'a également pas élevé le Q.R. de façon appréciable.

Ces résultats peuvent donc être interprétés comme signifiant que le 2254 R.P. ne possède pas d'action directe sur la combustion des glucides.

Les résultats obtenus chez le chien incomplètement dépancréaté (voir page 29) plaident donc en faveur de l'hypothèse que le 2254 R.P. agit, dans le cas où il paraît favoriser la combustion des glucides, en excitant la sécrétion de l'insuline endogène.

Il convenait alors de déterminer par quels processus les cellules sécrétoires de l'insuline étaient stimulées par le 2254 R.P.

CHAPITRE III

ÉTUDE ET ANALYSE DU PROCESSUS

PAR LEQUEL LE 2254 R.P.

EXCITE

LES CELLULES INSULINO-SÉCRÉTRICES DU PANCRÉAS

On sait depuis les expériences de ZUNZ et LA BARRE que le nerf pneumogastrique est un nerf insulino-sécréteur [68, 70]. GAYET et GUILLAUMIE [21, 22] ont d'autre part montré que l'agent excitant essentiel de l'insulino-sécrétion est le glucose sanguin dont les variations de taux règlent d'une façon particulièrement précise la quantité d'insuline sécrétée par les îlots de Langerhans.

Il convenait donc de se demander si l'excitation de l'insulino-sécrétion provoquée par le 2254 R.P. était déterminée par le premier de ces processus (processus nerveux) ou par le second (processus humoral). Dans ce but, deux types d'expériences furent tentés.

A. — L'EXCITATION DE L'INSULINO-SÉCRÉTION PROVOQUÉE

PAR LE 2254 R.P.

S'EXERCE-T-ELLE PAR VOIE NERVEUSE?

Si cette hypothèse est vraie le stimulus peut atteindre directement les centres nerveux bulbo-protubérantiels, les fibres préganglionnaires du nerf vague ou celles postganglionnaires.

Mais quel que soit le point d'attaque de la drogue l'excitation des cellules insulino-sécrétrices ne peut s'effectuer finalement que par libération d'acétylcholine aux extrémités des fibres postganglionnaires du nerf vague. Il en résulte qu'il doit être possible d'inhiber pharmacodynamiquement ce processus en administrant au préalable de l'atropine. C'est dans cet esprit que nous avons tenté l'expérience suivante, réalisée en deux temps :

Premier temps. *Expérience témoin* du 20 mai 1943.

Chienne de 13,500 kg. Animal en très bon état, jeune. L'animal a pris son dernier repas 24 heures auparavant. Il n'est pas anesthésié.

9 h 20 Glycémie = 0,98.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
10 h 25 Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 100.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
11 h 55 Glycémie = 0,63; Sulfamidémie = 175.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
15 h Glycémie = 0,48; Sulfamidémie = 250.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
16 h 15 Glycémie = 0,51; Sulfamidémie = 275.
18 h Glycémie = 0,38; Sulfamidémie = 250.

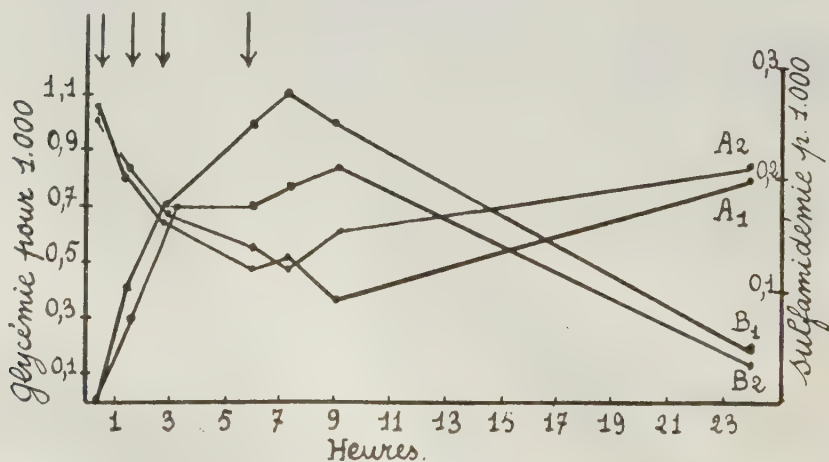
La chienne est maintenue à jeun jusqu'au lendemain :

9 h Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 50.

Deuxième temps. *Expérience d'épreuve* du 25 mai 1943.

Cette expérience a été réalisée cinq jours après la précédente. Dernier repas 24 heures auparavant.

9 h 20 Glycémie = 0,97; Sulfamidémie = 0.
9 h 22 Injection sous-cutanée de 2 mg de sulfate d'atropine dissous dans 1 cm³ d'eau salée.
9 h 23 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.



GRAPHIQUE VI

Effets de la paralysie des nerfs vagues par atropinisation, sur les variations glycémiques consécutives à l'administration sous-cutanée de 2254 R.P.

Chaque flèche correspond à l'injection de 1 g de 2254 R.P.

A₁ : Variations glycémiques chez le chien normal (*Expérience témoin*):

B₁ : Sulfamidémie dans l'*expérience témoin*:

A₂ : Variations glycémiques après atropinisation:

B₂ : Sulfamidémie dans l'*expérience réalisée après atropinisation*.

- 10 h L'animal présente une mydriase intense, indiquant que l'effet parasympatholytique est atteint. Cette hypothèse sera vérifiée un peu plus tard.
- 10 h 25 Glycémie = 0,83; Sulfamidémie = 75.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
- 11 h Épreuve pharmacodynamique destinée à montrer que l'effet parasympatholytique de l'atropine s'est bien exercé sur les organes effecteurs.
L'animal est assujéti par des liens à la table d'opération. Il n'est pas anesthésié. On place rapidement une canule dans l'artère fémorale et la pression est mesurée au kymographion. On injecte successivement dans la veine saphène des doses d'acétylcholine équivalent à 1/10 mg, 1 mg, 2/10 mg par kg. Toutes les injections sont sans effet.
- 11 h 55 Glycémie = 0,69; Sulfamidémie = 175.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
Injection complémentaire de 2 mg de sulfate d'atropine sous-cutanée.
- 15 h Glycémie = 0,55; Sulfamidémie = 175.
Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
Injection supplémentaire de 2 mg de sulfate d'atropine sous-cutanée.
- 16 h 15 Glycémie = 0,49; Sulfamidémie = 190.
- 18 h 05 Glycémie = 0,61; Sulfamidémie = 210.

Le lendemain, animal toujours à jeun :

- 9 h Glycémie = 0,85; Sulfamidémie = 35.

Les résultats comparatifs de ces deux expériences sont exprimés dans le graphique VI. Ils montrent que lorsque le nerf pneumogastrique est rendu inefficace sur le système effecteur (îlots de Langerhans) par l'atropine, l'action hypoglycémiante du 2254 R.P. se manifeste avec la même intensité que chez l'animal intact.

Une autre expérience du même type fut tentée sur un chien de 5 kg. Les résultats obtenus nous ont amené à une conclusion identique.

L'étude du comportement de la glycémie sous l'influence du 2254 R.P. après section des deux pneumogastriques vient confirmer ce premier groupe d'expériences.

EXPÉRIENCE du 12 avril 1946.

Chien de 6,300 kg à jeun depuis 36 heures.

- 9 h 30 Anesthésie au chloralose, 0,10 g/kg.
- 10 h Glycémie = 0,91.
- 10 h 05 Section des deux X au cou entre deux ligatures.
- 10 h 30 Glycémie = 0,86.
- 10 h 32 Injection intra-saphène de 0,20 g/kg. de 2254 R.P.
- 11 h Glycémie = 0,69.
- 11 h 02 Injection intra-saphène de 0,20 g/kg de 2254 R.P.
- 12 h 15 Glycémie = 0,55.
- 12 h 17 Injection intra-saphène de 0,10 g/kg de 2254 R.P.
- 13 h 35 Glycémie = 0,83.
- 14 h 30 Glycémie = 0,83.

EXPÉRIENCE du 13 avril 1946.

Chienne de 7 kg à jeun depuis 24 heures.

9 h	Anesthésie au chloralose, 0,10 g/kg.
10 h 30	Glycémie = 0,95.
10 h 35	Section des deux X au cou entre deux ligatures.
10 h 45	Glycémie = 0,92.
10 h 46	Injection dans la veine saphène de 0,20 g/kg de 2254 R.P.
10 h 55	Glycémie = 0,65.
11 h	Injection intra-saphène de 0,20 g/kg de 2254 R.P.
12 h	Glycémie = 0,55.
14 h	Glycémie = 0,75.

La section des deux pneumogastriques au cou n'inhibe donc pas l'action dépressive sur le sucre sanguin qu'exerce le 2254 R.P.

CONCLUSION

Il est donc permis de conclure que le 2254 R.P. n'agit pas en excitant les centres nerveux insulino-sécréteurs du névraxe, excitation se transmettant par la voie des nerfs vagues et par l'intermédiaire du médiateur cholinergique jusqu'aux cellules insulino-sécrétrices.

B. — L'EXCITATION DES CELLULES ENDOCRINES INSULINO-SÉCRÉTRICES S'EFFECTUE-T-ELLE PAR UN PROCESSUS HUMORAL

Il paraissait donc probable que la teneur du sang en sulfamide devait être rendue responsable de l'excitation des cellules insulaires.

Dans les expériences suivantes nous avons tenté d'augmenter la concentration en 2254 R.P. au contact même des cellules des îlots pour en observer les effets.

Premier type d'expérience.

Nous avons injecté la solution de 2254 R. dans l'artère pancréatique qui irrigue le processus uncinatus du pancréas.

EXPÉRIENCE du 30 novembre 1943.

Chien de 5 kg, anesthésié au chloralose (dose injectée : 0,12 g/kg) à 10 h (1).

10 h 45	Glycémie = 1,37.
10 h 50	Injection lente (1 minute) dans l'artère pancréatique irriguant le processus uncinatus de 0,20 g de 2254 R.P. dans 2 cm ³ de liquide; cette dose représente 0,04 g/kg.
11 h	Glycémie = 1,03.
11 h 30	Glycémie = 1,00; Sulfamidémie = 40.

(1) Il est bien établi à l'heure actuelle que l'anesthésie au chloralose ne modifie pratiquement pas le taux de la glycémie.

12 h	Glycémie = 1,17.
14 h 10	Glycémie = 1,26.
15 h	Glycémie = 1,39.
16 h	Glycémie = 1,29; Sulfamidémie = 20.

Dans cette expérience sous l'effet de l'injection intra-artérielle d'une dose très faible de 2254 R.P. (0,04 g/kg), le taux de la glycémie s'est abaissé de 0,30 grammes. Cet abaissement a été rapide et de courte durée.

Deuxième type d'expérience.

Le 2254 R.P. va être injecté puis emprisonné dans le canal de Wirsung et les canaux excréteurs de la glande pancréatique. C'est donc par diffusion locale que la substance active va agir sur les cellules des îlots de Langerhans.

EXPÉRIENCE du 26 janvier 1943.

Chienne de 8 kg, anesthésiée au chloralose (0,09 g/kg) à 9 h 15.

9 h 50	Glycémie = 1,22.
10 h	Laparotomie; puis recherche et dissection soigneuse du canal de Wirsung dans la zone où il s'abouche dans le duodénum. Ligature de l'extrémité duodénale du canal. Puis injection lente dans la lumière du bout pancréatique de 2 cm ³ d'une solution sodée à 20 p. 100 de 2254 R. P. soit 0,40 g, ce qui représente 0,05 g/Kg. (1). Ligature du bout pancréatique du canal, puis l'animal est placé dans une couveuse à 37°.
10 h 33	Glycémie = 1,67; Sulfamidémie = 40.
11 h 02	Glycémie = 1,82.
12 h 03	Glycémie = 1,36 Sulfamidémie = 60.
13 h 35	Glycémie = 0,80; Sulfamidémie = 40.
14 h 35	Glycémie = 0,63.
15 h 15	Sulfamidémie = 40.
16 h	Glycémie = 0,35.
17 h	Glycémie = 0,65; Sulfamidémie = 40.
17 h 15	L'animal est éveillé; il est en très bon état. On le tue par injection intra-veineuse de chloroforme.

Cette expérience est plus démonstrative que la précédente. *L'hypoglycémie déclenchée est très importante bien que la sulfamidémie soit peu élevée.* L'hyperglycémie initiale qui apparaît au début de l'expérience est probablement la conséquence de l'excitation des nerfs splanchniques tirillés au cours de la préparation du canal de Wirsung. Toutefois cette hypothèse mériterait d'être vérifiée. Il est aussi possible que la libération d'insuline par les îlots de Langerhans ne s'effectue qu'après une phase d'inhibition ou de sidération.

(1) Le pH de cette solution est égal à 7,9; légèrement inférieur à celui du suc pancréatique qui est de 8,3 environ.

Une seconde expérience du même type a été réalisée. Voici dans quelles conditions :

Chienne bleu d'Auvergne : très vigoureuse. Poids, 17,500 kg. 4 ans. L'animal a reçu son dernier repas 24 heures avant le début de l'expérience.

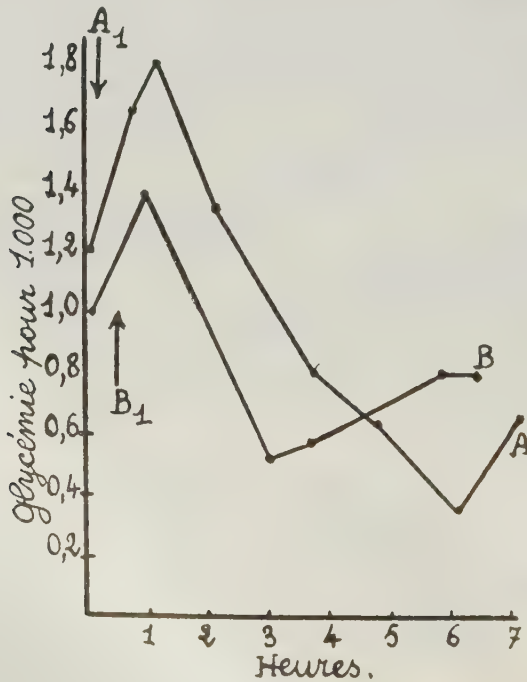
Le 18 janvier 1946.

10 h 50 Anesthésie au chloralose (0,09 g/kg).

11 h 20 Glycémie = 1,00.

11 h 25 Laparotomie aseptique puis préparation du canal de Wirsung; ligature de l'extrémité duodénale; cathétérisme du canal.

11 h 50 Injection dans sa lumière sous pression de 10 cm³ de solution sodée contenant 20 p. 100 de 2254 R.P., soit 2 g de produit c'est-à-dire 0,11 g/kg. d'animal — ligature du bout pancréatique du canal-suture-abdominale — puis l'animal est placé dans une couveuse à 25°.



GRAPHIQUE VII

Effets sur la glycémie du chien, de l'injection de solution sodée de 2254 R.P. (pH-7,9) dans le bout glandulaire du canal de Wirsung du pancréas.

En A¹ : injection dans le canal de Wirsung de 0,05 g/kg de 2254 R.P.
(Courbe A) Exp. du 26-I-1943:

En B¹ : injection dans le canal de Wirsung de 0,11 g/kg. de 2254 R.P.
(Courbe B) Exp. du 18-I-1946.

12 h 15	Glycémie = 1,40.
14 h 20	Glycémie = 0,52.
14 h 50	Mouvements convulsifs de l'animal.
14 h 55	Mouvements convulsifs de l'animal.
15 h	Glycémie = 0,57.
15 h 30	La chienne s'éveille dans la couveuse.
	Miction : sucre = 0 — défécation.
16 h 10	L'animal est sorti du thermostat.
	Glycémie = 0,73.
17 h 15	Glycémie = 0,80.
17 h 45	Glycémie = 0,80.

Le lendemain, l'animal est en bon état, il est maintenu à jeun.

9 h 15 Glycémie = 0,90.

Cette seconde expérience nous permet donc de confirmer les résultats de la première. Dans les deux cas (voir graphique VII) c'est après une période d'hyperglycémie initiale que le taux du sucre sanguin s'est effondré. Qu'il nous soit permis de remarquer que l'injection intra-veineuse d'alloxane à dose diabétogène produit chez le chien et le lapin des modifications glycémiqques sensiblement comparables (voir LOUBATIÈRES [52]).

Nous précisons enfin que pour observer un tel phénomène il est nécessaire que l'injection de 2254 R.P. soit faite dans le canal de Wirsung et non dans la masse de la glande pancréatique. Il faut en effet que l'injection remonte dans l'arbre du canal excréteur aussi loin que faire se peut dans le but d'atteindre par diffusion à travers l'épithélium, le plus grand nombre possible d'îlots de Langerhans.

Si l'injection est faite dans la masse du tissu glandulaire (c'est ce qui s'est produit à la suite d'une manœuvre intempestive au cours de notre expérimentation) l'hypoglycémie observée est très inférieure à celle enregistrée lorsque l'injection de la substance active est faite correctement dans la lumière du canal de Wirsung.

De même, nous avons vérifié le comportement de la glycémie déterminé par l'injection dans le canal de Wirsung d'un volume de soude égal à celui de la solution de 2254 R.P. que nous injectons, et de pH identique. Dans ces conditions une hypoglycémie se produit bien, mais elle est incomparablement moins accusée qu'avec le 2254 R.P. en solution sodique.

CONCLUSION

Le 2254 R.P. apparaît donc à la suite de ces expériences comme un excitant direct des cellules insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans.

Cependant l'excitation de la sécrétion d'insuline, n'est pas le seul processus capable de déclencher de l'hypoglycémie. D'autres hypothèses ont été envisagées, qui furent soumises au contrôle expérimental.

CHAPITRE IV

AUTRES HYPOTHÈSES QUI FURENT SOUMISES AU CONTROLE EXPÉRIMENTAL POUR ANALYSER LE MÉCANISME DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DU 2254 R.P.

A. — ACTION GLYCOGÉNOPEXIQUE SUR LE FOIE OU LE MUSCLE

Nous avons supposé tout d'abord que l'action hypoglycémiante pouvait résulter d'un effet glycogéno-formateur du 2254 R.P. sur le foie. La stimulation excessive du stockage du glycogène dans la glande hépatique peut en effet déterminer l'abaissement du taux du sucre sanguin.

L'expérience acquise au cours de nos recherches antérieures devait nous faciliter la tâche.

Nous avons en effet dès 1937 en collaboration avec L. HÉDON, P. CRISTOL et P. MONNIER [10, 27] mis au point une méthode permettant d'étudier parallèlement les variations de la teneur en glycogène et en lipides du foie par de multiples prélèvements chez le chien (1).

La méthode de prélèvement était basée sur l'emploi du bistouri électrique ce qui nous permettait de « suivre » le taux de glycogène tout au long de l'expérience comme l'on « suit » les variations de la glycémie. L'animal était anesthésié à l'éther pendant l'opération qui était très rapidement exécutée, mais il était à l'état de veille et pouvait circuler dans le laboratoire en dehors des périodes de prélèvements. L'insuline dont on expérimentait le mode d'action n'avait ainsi en aucune façon son effet altéré par l'influence de l'anesthésique. C'est cette même

(1) Nous avons pensé dès le début de ces recherches à évaluer la teneur en glycogène du foie par la méthode histologique. Nous avons dû renoncer à ce projet car nos expériences nous ont montré que cette méthode ne permet pas d'évaluer d'une façon correcte la teneur en glycogène des organes. La méthode chimique est infiniment supérieure.

méthode que nous avons utilisée pour l'étude du mécanisme d'action de l'extrait préhypophysaire. Nous en étions très satisfaits; nous avons toutes raisons de la conserver.

Les résultats de nos expériences antérieures devaient également nous permettre de choisir des conditions expérimentales telles que si le 2254 R.P. était doué d'effet glycogénoformateur sur le foie, il nous serait facile de le mettre en évidence.

Nous avons en effet montré dans notre thèse de Doctorat en médecine (A. LOUBATIÈRES, 1938 [43]) que les chiens soumis au préalable à un jeûne de longue durée sont « sensibilisés » à l'effet glycogénoformateur qui peut s'exercer sur le foie. Dans ces conditions il est facile de mettre en évidence l'accumulation de quantités importantes de glycogène dans la glande hépatique sous l'effet de faibles doses d'insuline.

Ce chien à jeûne depuis 3 à 4 jours, que nous considérons comme un véritable « animal réactif » lorsqu'il s'agit de déceler un processus glycogénopexique sur le foie relevant de l'action propre de l'insuline, nous l'avons utilisé dans notre étude du mécanisme d'action de l'extrait antéhypophysaire total qui est doué d'une puissante action glycogénoformatrice [46]. Comme ce test nous avait donné satisfaction, nous avons toutes raisons de le conserver.

Voici le protocole expérimental :

EXPÉRIENCE du 25 mai 1944.

Chien en très bon état, jeune, soumis à un jeûne préalable de 88 heures.

9 h 45 L'animal pèse 4,480 kg; il est en bon état; sous anesthésie à l'éther on prélève au bistouri électrique des fragments de foie et de muscle pour dosage de glycogène. L'opération est effectuée aseptiquement sur le même lobe hépatique et le même muscle (droit interne).

Résultat des dosages de glycogène :

Foie :

Prélèvement 1 : 0,444 mg de glycogène pour 458 mg de foie = 0,09 p. 100
Prélèvement 2 : 0,63 mg de glycogène pour 449 mg de foie = 0,13 p. 100.
ce qui représente en moyenne 0,11 p. 100 de glycogène hépatique (tissu frais).

Muscle :

Prélèvement 1 : 0,63 mg de glycogène pour 464 mg de muscle = 0,13 p. 100.
Prélèvement 2 : 0,60 mg de glycogène pour 450 mg de muscle = 0,13 p. 100.
ce qui représente en moyenne 0,13 p. 100 de glycogène musculaire (tissu frais).

Après suture de la paroi abdominale, l'animal est placé dans une couveuse maintenue par un régulateur à 26°. Le réveil est très rapide, quelques instants après, l'animal est debout.

10 h 25 Glycémie = 1,10.

10 h 28 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P. (solution à 20 p. 100), soit 5 cm³.

11 h 30 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.

12 h Glycémie = 1,10.

15 h Glycémie = 0,55.

- 15 h 01 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
Le chien est en bon état.
16 h 35 Glycémie = 0,65.
17 h 40 Glycémie = 0,785.
18 h Le chien est tué par ponction bulbaire. On ouvre l'abdomen et on prélève aussitôt par la même technique que précédemment et sur les mêmes lobe hépatique et muscle, des fragments tissulaires pour dosages de glycogène.
Le foie dont l'aspect est normal pèse 134 g.

Résultats des dosages de glycogène :

Foie:

- Prélèvement 1 : 3,33 mg de glycogène pour 448 mg de tissu = 0,74 p. 100.
Prélèvement 2 : 3,44 mg de glycogène pour 457 mg de tissu = 0,75 p. 100,
ce qui représente en moyenne 0,745 p. 100 de glycogène

hépatique (tissus frais).

Muscle:

- Prélèvement 1 : 0,36 mg de glycogène pour 454 mg de muscle = 0,07 p. 100
Prélèvement 2 : 0,36 mg de glycogène pour 450 mg de muscle = 0,07 p. 100
c'est-à-dire en moyenne 0,07 p. 100 du tissu frais.

Donc, sous l'influence des injections de 2254 R.P. et pendant que s'exerçait son action hypoglycémiante, il s'est accumulé dans le foie des quantités importantes de glycogène. Alors qu'initialement, le stock hépatique était de 0,147 g, 8 heures après, la quantité de glycogène trouvée dans le foie était de 0,998 g, c'est-à-dire qu'elle était heptuplée.

Par contre dans le muscle le 2254 R.P. a eu pour effet de faire baisser le taux de glycogène de 46 p. 100.

Une expérience du même type fut également tentée pour confirmer notre conclusion.

EXPÉRIENCE du 25 janvier 1945.

Une chienne de 7,200 kg est mise à jeun sauf eau. 95 heures après elle, pèse 6,800 kg. L'animal est robuste et en bon état.

- 9 h 50 On prélève sous anesthésie à l'héther et au bistouri électrique des fragments de foie et de muscle pour dosage de glycogène.

Résultats des dosages :

Foie :

- Prélèvement 1 : 0,4 mg de glycogène pour 435 mg de tissu = 0,091 p. 100.
Prélèvement 2 : 0,42 mg de glycogène pour 450 mg de tissu = 0,093 p. 100,
ce qui représente en moyenne : 0,092 p. 100 du tissu frais.

Muscle:

- Prélèvement 1 : 0,55 mg de glycogène pour 450 mg de tissu = 0,12 p. 100.
Prélèvement 2 : 0,61 mg de glycogène pour 452 mg de tissu = 0,13 p. 100,
soit en moyenne : 0,125 p. 100 du tissu frais.

La plaie abdominale est aussitôt suturée. L'animal est placé dans un thermos-
tat qui maintient la température à 25°. A 10 h 10, le chien est éveillé.

- 10 h 20 Glycémie = 1,05.
10 h 22 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
11 h 20 Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
12 h Glycémie = 0,95.
14 h 30 Glycémie = 0,60.

15 h Injection sous-cutanée de 1 g de 2254 R.P.
16 h 30 Glycémie = 0,55.
17 h 45 Glycémie = 0,85.
17 h 50 Anesthésie à l'éther, ouverture de la paroi abdominale et prélèvements au bistouri électrique de tissu hépatique et musculaire. Ce sont le même lobe et le même muscle de la même cuisse (le droit interne) qui sont choisis.

Résultats des dosages :

Foie :

Prélèvement 1 : 4,1 mg de glycogène pour 450 mg de foie = 0,91 p. 100.
Prélèvement 2 : 4,3 mg de glycogène pour 460 mg de foie = 0,93 p. 100,
soit en moyenne, 0,92 p. 100 de glycogène hépatique
dosé sur le tissu frais.

Muscle :

Prélèvement 1 : 0,39 mg de glycogène pour 455 mg de muscle = 0,085 p. 100.
Prélèvement 2 : 0,36 mg de glycogène pour 440 mg de muscle = 0,081 p. 100,
ce qui représente en moyenne : 0,083 p. 100 de tissu frais.

Après le prélèvement de foie et de muscle, l'animal est tué par ponction bulbaire. Le foie est aussitôt prélevé, la vésicule biliaire enlevée. Son poids est de 217 g.

Dans cette autre expérience les faits enregistrés précédemment se sont reproduits.

Le stock de glycogène qui était initialement de 0,199 g dans le foie est passé sous l'effet des injections de 2254 R.P. à 1,99 gramme. Il a donc été décuplé.

Par contre dans le muscle, la teneur en glycogène a subi une baisse de 33 p. 100.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Quelles conclusions peut-on tirer de ces expériences ?

Le 2254 R.P. excitant de l'insulino-sécrétion détermine chez le chien soumis à un jeûne préalable de longue durée, de l'hypoglycémie. Pendant cette phase hypoglycémique il s'accumule dans le foie des quantités de glycogène telles que le stock initial peut être décuplé. Par contre, le taux initial du glycogène musculaire subit un abaissement qui peut atteindre 46 p. 100.

Ces résultats sont-ils en rapport avec ce que l'on sait du mécanisme d'action de l'insuline ?

Parfaitement,

Dans notre thèse de Doctorat en médecine [43] où se trouve rassemblée une longue expérimentation réalisée en collaboration avec P. CRISTOL, L. HÉDON et P. MONNIER [11] nous avons montré que le chien normal à jeun depuis cinq à six jours réagit à l'administration de doses faibles et répétées d'insuline en accumulant dans le foie des quantités importantes

de glycogène. Des résultats tout à fait comparables à ceux que nous avons obtenus à l'aide du 2254 R.P. ont été enregistrés, à savoir, accumulation de glycogène dans le foie, diminution dans le muscle.

Les choses se passent donc chez le chien normal soumis à l'inanition prolongée dont la sécrétion d'insuline est mise au ralenti, comme si le 2254 R.P. stimulait l'insulino-sécrétion. De telle sorte que l'action glycogénopexique du 2254 R.P. apparaît comme un effet secondaire, dû en réalité à l'excitation de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

C'est d'ailleurs une action semblable que l'extrait total du lobe antérieur de l'hypophyse exerce sur le glycogène du foie comme nous l'avons montré en 1943 [46].

Les expériences que nous venons de relater présentent une autre signification qu'il convient de souligner.

Elles montrent que le 2254 R.P. est dépourvu, même administré à doses relativement fortes, d'effet toxique sur la cellule hépatique. Il est très vraisemblable que si celle-ci était lésée, elle se montrerait incapable de stocker du glycogène.

B. — ACTION INHIBITRICE SUR LE PRINCIPE DIABÉTOGÈNE DU LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

On sait que la régulation de la glycémie est assurée par de nombreux facteurs, dont les plus importants sont les facteurs hormonaux. Chez l'individu normal, il existe des sécrétion internes qui agissent en sens contraires pour abaisser ou élever le taux du glucose sanguin, mais chez lui les deux influences sont remarquablement équilibrées. Que l'équilibre soit rompu dans un sens, et immédiatement des processus hormonaux antagonistes interviennent pour ramener « l'homéostasie » (CANNON), c'est-à-dire la constance du milieu intérieur.

Parmi ces hormones il en est qui agissent d'une façon constante (insuline; hormone dite « diabétogène » du lobe antérieur de l'hypophyse); Il en est d'autres au contraire qui interviennent d'une façon occasionnelle (théorie de l'« emergency ») telle l'adrénaline de la médullo-surrénale pour supprimer d'« urgence » un état de déséquilibre dangereux pour l'organisme (1).

Il était logique de se demander si l'inhibition de l'« hormone diabétogène » par le 2254 R.P. ne pourrait pas rendre compte de l'hypoglycémie déterminée par cette drogue. Dans ces conditions, si cette hypothèse était vérifiée l'hypoglycémie provoquée par le 2254 R.P. aurait la même origine que celle observée chez les animaux totalement hypophysectomisés.

(1) Le terme « emergency » est un mot anglo-saxon qui signifie « urgence ». La théorie de l'« emergency » a été énoncée par CANNON.

A priori, cette hypothèse, bien qu'à vérifier, paraissait peu vraisemblable puisque le 2254 R.P. n'est pas hypoglycémiant chez le chien totalement dépancréaté, pourtant porteur de son hypophyse.

Nous avons cependant voulu nous en assurer.

Un chien fox, âgé de 3 ans, en bon état, servit de sujet. Il fût soumis à un jeûne préalable de 16 heures puis une expérience témoin fut réalisée dans le but de savoir comment cet animal se comportait lorsqu'il recevait par voie veineuse une dose déterminée de 2254 R.P.

Premier jour. — Expérience témoin, 18 décembre 1944.

Poids 6,200 kg.

- 9 h 45 Glycémie = 0,94.
- 9 h 46 Injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2254 R.P. solution sodée à 20 p. 100.
- 11 h Glycémie = 0,625.
- 12 h Glycémie = 0,69.
- 15 h Glycémie = 0,89.

Puis, pour soutenir l'action du 2254 R.P. sur l'organisme on fit ingérer au chien 1 g de 2254 R.P. dans un peu de viande cuite. C'est alors que commença le traitement par l'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse (1).

- 15 h 20 Injection intra-péritonéale de 5 cm³ d'extrait correspondant à 5 g le lobe antérieur.
- 15 h 30 Le chien mange 400 g de viande cuite et 100 g de pain. Eau à volonté.

Deuxième jour.

Pois 6,400 kg.

Il n'y a pas de glucose dans l'urine émise pendant la nuit.

- 9 h 15 Glycémie = 1,39.
- 9 h 20 Injection intrapéritonéale de 5 cm³ d'extrait.
- 9 h 25 Ingestion de 0,50 g de 2254 R.P. en même temps que le repas de 300 g de viande cuite.
- 12 h Glycémie = 1,46.
- 17 h Glycémie = 2,08.
- 17 h 05 Miction spontanée; l'urine réduit fortement la liqueur de Fehling. 26 heures seulement après la première injection d'extrait de lobe antérieur, l'animal était donc diabétique.
- 17 h 05 On donne à l'animal par la bouche 1 g de 2254 R.P. en même temps qu'un repas de 300 g de viande cuite.

Troisième jour.

Poids : 6,400 kg.

Pendant la nuit l'animal a éliminé 1000 cm³ d'urine contenant 27,4 p. 1000 de sucre soit 24,4 g de sucre.

(1) Cet extrait total de lobe antérieur d'hypophyse était préparé selon une technique précédemment publiée (LOUBATIÈRES [47]). C'est avec cet extrait que nous avons réalisé nos expériences sur le diabète permanent déterminé par les injections au chien normal de doses progressivement croissantes d'extrait anté-hypophysaire. Cet extrait était extrêmement actif, il était doué de la propriété dite « diabétogène » et des autres propriétés reconnues aux hormones hypophysaires.

On décide de vérifier le comportement de cet animal, diabétique hypophysaire après injection intra-veineuse de la dose témoin de 2254 R.P. utilisée le premier jour.

9 h 15 Glycémie = 1,99.
9 h 16 Injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2254 R.P. (solution à 20 p. 100).
10 h 05 Glycémie = 1,71.
11 h 05 Glycémie = 1,83.
11 h 55 Glycémie = 1,98.
15 h Glycémie = 1,92.
15 h 10 Injection intra-péritonéale de 5 cm³ d'extrait.
17 h 05 Ingestion de 1,50 g de 2254 R.P. en même temps que repas de 300 g de viande cuite.

L'animal est ainsi maintenu sous l'influence du para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol.

Quatrième jour.

Poids, 6,400 kg.

Nouvelle épreuve destinée à étudier le comportement de l'animal à l'injection intra-veineuse de la dose témoin de 2254 R.P., alors que son diabète s'aggrave.

9 h Glycémie = 2,345.
9 h 05 Injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2254 R.P. (solution à 20 p. 100)
10 h 30 Glycémie = 2,40.
11 h 15 Glycémie = 2,28.
12 h Glycémie = 2,47.
15 h Glycémie = 2,58.

L'animal est alors nourri de viande, 300 g, comme de coutume, mais toute injection ou ingestion de 2254 R.P., de même que les administrations d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sont supprimées.

Cinquième jour.

Poids, 6,300 kg.

L'animal élimine à jeun de l'urine qui contient du sucre : 120 cm³ renfermant 18,80 g pour 1000.

Sixième jour.

La glycosurie cesse.

Ce comportement est en rapport avec la cessation des injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse.

Les jours suivants le chien est bien nourri, de viande, d'os, de déchets de cuisine, mais il maigrit.

Dix-huitième jour.

Poids, 5,650 kg.

L'animal a pris son dernier repas 16 heures avant.

On décide d'étudier une dernière fois le comportement glycémique de ce chien sous l'influence de l'injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2254 R.P.

9 h Glycémie = 0,91.
9 h 01 Injection intra-veineuse de 2254 R.P. (0,10 g/kg).
9 h 30 Glycémie = 0,66.
10 h 30 Glycémie = 0,60.
12 h Glycémie = 0,685.
14 h 05 Glycémie = 0,70.

CONCLUSION

Quelles conclusions retirer de cette expérience?

La première apparaît d'une façon indiscutable : l'administration prolongée de 2254 R.P. n'empêche pas la production du diabète provoqué par l'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse doué de la propriété diabétogène.

Nous basant sur nos expériences antérieures (LOUBATIÈRES [48]) nous pouvons affirmer que le diabète hypophysaire s'est produit malgré l'action du 2254 R.P. dans les délais normaux. L'intensité du diabète apparu est bien celle à laquelle on peut s'attendre dans des conditions expérimentales identiques. Il apparaît donc clairement que l'effet hypoglycémiant ne relève pas de l'inhibition de la sécrétion ou de l'action de l'hormone diabétogène du lobe antérieur de l'hypophyse.

Une deuxième conclusion s'impose : elle résulte de l'observation du graphique qui résume les effets de l'injection du 2254 R.P., d'abord chez l'animal normal, puis pendant la période d'installation et d'aggravation du diabète (voir graphique VIII).

Ce graphique montre en effet que l'angle d'hypoglycémie se ferme d'autant plus que s'accroît l'intensité du diabète.

En effet : chez l'animal normal (expérience du premier jour) l'abaissement glycémique maximum est de 32 milligrammes.

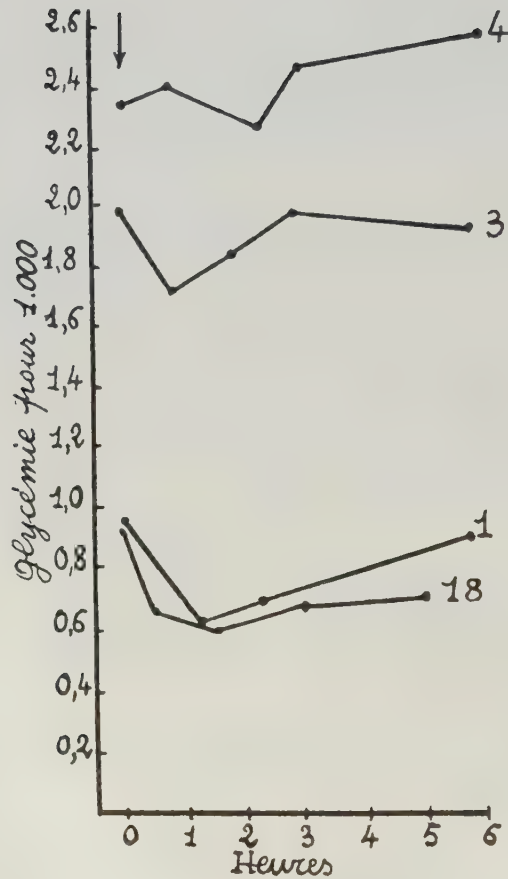
Le troisième jour, au début du diabète, cet abaissement est de 28 milligrammes.

Le quatrième jour, alors que le diabète revêt une certaine intensité la même dose de 2254 R.P. abaisse la glycémie seulement de 6 milligrammes avec en outre un certain retard.

Remarquons enfin qu'au dix-huitième jour, alors que le métabolisme glucidique est revenu à la normale, l'abaissement glycémique déterminé par la dose témoin de 2254 R.P. est de 31 milligrammes, chiffre extrêmement voisin de celui trouvé au cours de la première épreuve témoin.

Les choses paraissent donc se passer comme si pendant les phases d'installation et d'aggravation du diabète déterminé chez le chien normal par les injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, les capacités insulino-sécrétrices du 2254 R.P. s'atténuaient progressivement. En réalité cette interprétation ne doit pas être la vraie. Ce n'est pas le 2254 R.P. qui perd son pouvoir insulino-sécréteur, c'est le pancréas qui se trouve altéré dans ses capacités insulino-sécrétrices chez l'animal traité par l'extrait hypophysaire.

En effet, HOUSSAY et FOGLIA (1936 [33]) ont montré en utilisant la technique du « pancréas au cou » de DELEZENNE, HALLION et GAYET que le pancréas de chiens rendus temporairement diabétiques par les injections d'extrait de lobe antérieur sécrètent moins d'insuline que ceux



GRAPHIQUE VIII

Effets du 2254 R.P. sur la glycémie du chien rendu progressivement diabétique par les injections d'extrait diabétogène de lobe antérieur d'hypophyse.

A la flèche, injection intra-veineuse dans chaque épreuve de 0,10 g/kg de 2254 R.P.

- 1 : Épreuve témoin le premier jour de l'expérience (avant toute injection d'extrait).
3 et 4 : Courbes exprimant le comportement glycémique les 3^e et 4^e jour de l'expérience, l'animal étant diabétique.
18 : Même épreuve que les précédentes établie le 18^e jour de l'expérience, alors que la glycémie est revenue à la normale.

des chiens normaux. En effet, ils réfrènent moins rapidement l'hyperglycémie d'un chien dépancréaté réactif (en cinq ou six heures au lieu de quatre) ou sont même incapables de ramener complètement à la normale le taux du sucre sanguin.

D'autre part MARKS et YOUNG [56] ont pu montrer que le pancréas des chiens traités par l'extrait de lobe antérieur est moins riche en insuline que celui des animaux témoins.

Ceci est parfaitement en accord avec la constatation que les îlots de Langerhans des animaux traités par l'extrait total anté-hypophysaire présentent des altérations histologiques profondes (Richardson et Young [64], LOUBATIÈRES et GUIBERT [45]). Remarquons en passant que ces altérations ne paraissent pas irréversibles puisqu'au bout de quelques jours seulement le métabolisme glucidique revient à son niveau normal. C'est dans cet esprit qu'il convient à notre avis d'interpréter le fait qu'au dix-huitième jour notre animal a réagi comme au premier jour à l'injection intra-veineuse de la dose témoin de 2254 R.P.

C. — ACTION INHIBITRICE SUR LE PROCESSUS GLYCOLYTIQUE SANGUIN

Une autre hypothèse fut envisagée pour expliquer l'action hypoglycémiante du 2254 R.P. Cette drogue pouvait être douée du pouvoir d'activer le processus fermentaire normal de la glycolyse sanguine. Pour mettre à l'épreuve cette façon de voir, l'expérience suivante fut tentée, mais cette fois-ci *in vitro*.

On prélève par ponction cardiaque 20 cm³ de sang à une chienne normale.

Ces 20 cm³ sont recueillis dans un tube à essai sec contenant 5 milligrammes d'héparine (1 mg = 500 unités d'héparine). Le sang est ainsi rendu incoagulable; la dose d'héparine utilisée permet de maintenir pendant toute la durée de l'expérience l'incoagulabilité sanguine même à 37 °.

Les 20 cm³ de sang sont également répartis dans quatre tubes à essai qui sont placés sur un support.

Le tube 1 renferme 5 cm³ de sang hépariné (tube témoin).

Le — 2 contient 5 — — — + 1 mg de 2256 R.P (1)

Le — 3 — 5 — — — + 1 mg de 2598 R.P (2)

Le — 4 — 5 — — — + 1 mg de 2254 R.P.

(1) Le 2256 R.P. ou para-amino-benzène-sulfamido-isobutyl-thiodiazol est un corps de la série du 2254 R.P. Il est comme lui doué de la propriété hypoglycémiante (voir notre étude pharmacodynamique).

(2) Le 2598 R.P. ou acétylamino-isopropyl-thiodiazol est un aminothiodiazol non sulfamidé. Ce corps s'est au contraire révélé hyperglycémiant.

La concentration en produit sulfamidé correspond à une concentration équivalant à 200 milligrammes par litre; elle est au moins égale sinon supérieure à la sulfamidémie totale du chien normal lorsque sous l'influence du 2254 R.P., la glycémie est de l'ordre de 0,60 à 0,50.

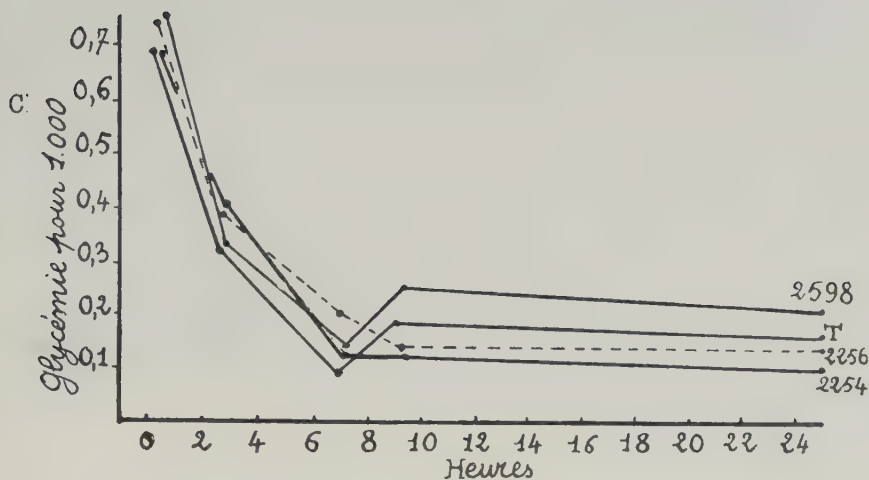
On prélève au début de l'expérience du sang (1/10 cm³) dans chaque tube pour dosage de la glycémie. Puis ces tubes bouchés sont placés à l'étuve à 37°. Cinq prélèvements sont faits pour chaque échantillon en vingt-quatre heures. Entre chaque prélèvement ces échantillons sont maintenus à 37°.

Voici les résultats obtenus au cours de cette expérience (voir graphique IX). Ils sont également exprimés par le tableau n° 1.

TABLEAU N° 1

<i>Tube n° 1 sang hépariné témoin</i>		<i>Tube n° 2 sang hépariné + 2256 R.P.</i>	
Heure du prélèvement	Glycémie p. 1000	Heure du prélèvement	Glycémie p. 1000
9 h 27	0,69	9 h 33	0,74
11 h 37	0,33	11 h 41	0,39
16 h 00	0,095	16 h 04	0,20
18 h 05	0,185	18 h 09	0,13
Le lendemain		Le lendemain	
10 h	0,21	10 h 04	0,135
<i>Tube n° 3 sang hépariné + 2598 R.P.</i>		<i>Tube n° 4 sang hépariné + 2254 R.P.</i>	
Heure du prélèvement	Glycémie p. 1000	Heure du prélèvement	Glycémie p. 1000
9 h 38	0,75	9 h 42	0,685
11 h 45	0,34	11 h 50	0,40
16 h 08	0,135	16 h 11	0,135
18 h 12	0,255	18 h 15	0,135
Le lendemain		Le lendemain	
10 h 08	0,22	10 h 14	0,10

On constate avec évidence que les courbes de glycolyse dans les sangs additionnés de 2254 R.P., 2256 R.P. ou 2598 R.P. sont pratiquement parallèles à la courbe enregistrée dans le sang témoin.



GRAPHIQUE IX

Effets sur la courbe de glycolyse *in vitro* et à 37° du sang hépariné de chien normal (Courbe T), de l'addition à ce sang :

de 2254 R.P.
 — 2256 R.P.
 — 2598 R.P.

CONCLUSION

On peut donc conclure que le 2254 R.P. n'exerce en aucune façon son effet hypoglycémiant en activant les processus normaux de la glycolyse sanguine.

DEUXIÈME PARTIE

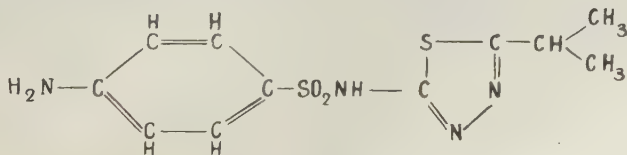
RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET L'ACTIVITÉ HYPOGLYCÉMIANTE

Dans la deuxième partie de notre travail nous nous sommes efforcé de rechercher les rapports existant entre l'activité hypoglycémiant du para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol et telle ou telle fraction de la molécule.

Dans ce but nous avons utilisé une série de corps chimiques qui ont été préparés par les laboratoires de synthèse des Établissements Rhône-Poulenc (1).

Pour bien mettre en évidence la façon dont il a été possible de dissocier la molécule de 2254 R.P. considérons d'abord l'ensemble de celle-ci.

Le 2254 R.P. est le para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol. Sa formule développée est la suivante :



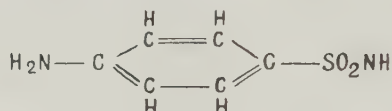
(1) Nous tenons à remercier la Direction des Recherches thérapeutiques de la Société d'Expansion chimique qui a bien voulu nous préparer tous les produits nécessaires à ces recherches.

Il convient également de signaler que des travaux parallèles aux nôtres en ce qui concerne ce chapitre ont été effectués par Messieurs D. BOVET et DUBOST sur le chien. Leurs conclusions ont fait l'objet d'une note à la Société de biologie [4] Nous comparerons leurs résultats à ceux que nous avons obtenus.

Elle comprend :

- 1° le radical NH_2 ;
- 2° un noyau benzénique.
- 3° le groupement SO_2NH ;
- 4° le noyau thiodiazol;
- 5° une chaîne latérale constituée par le groupement isopropylé.

L'ensemble moléculaire suivant :



constitue le groupement para-amino-benzène-sulfamide.

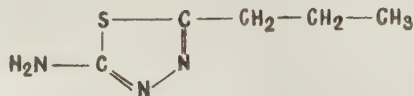
Jusqu'à présent l'étude pharmacodynamique de la question que nous étudions ne porte sur pas moins de 22 corps, dont 18 ont fait l'objet de nos recherches personnelles.

Ces composés peuvent être classés en quatre groupes :

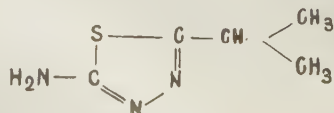
I. — *Aminothiodiazols non sulfamidés*

Ce groupe comprend lui-même 5 corps dont voici les formules :

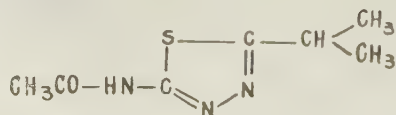
2522 R.P. Aminopropyl-thiodiazol :



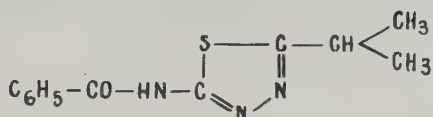
2523 R.P. Amino-isopropyl-thiodiazol :



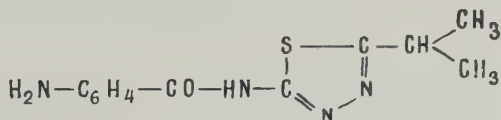
2598 R.P. Acétylamino-isopropyl-thiodiazol :



2599 R.P. Benzolamino-isopropyl-thiodiazol :

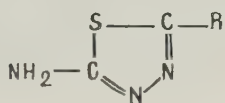


2608 R.P. Para-amino-benzoyl-amino-isopropyl-thiodiazol :



Préparation : (1)

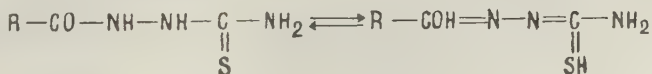
Les 2522 et 2523 R.P. répondent à la formule générale :



Ils s'obtiennent en condensant les chlorures d'acides $\text{R}-\text{CO}-\text{Cl}$ avec la thiosemicarbazide.



et en déhydratant la thiohydrazide formée par un mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique :

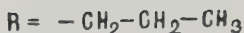


on obtient :

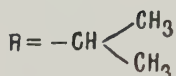


(1) Le mode de préparation de tous les produits synthétiques que nous avons utilisés nous a été aimablement communiqué par la Direction scientifique des Laboratoires Rhône-Poulenc.

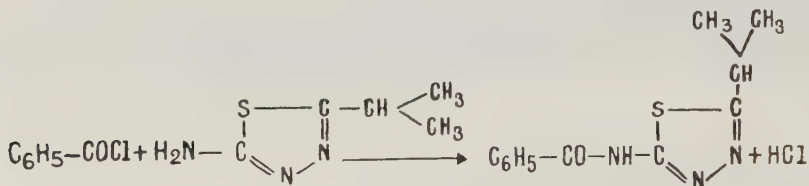
Pour le 2522 R.P. :



Pour le 2523 R.P. :



Par contre les 2598, 2599, 2608 R.P. sont obtenus en condensant, en présence de pyridine agissant comme récepteur d'acide chlorhydrique, l'amino-2-isopropyl-5-thiodiazol (2523 R.P.) avec les chlorures d'acétyl, de benzoyl, d'amino-benzoyl et de benzène-sulfonyl. Par exemple le 2599 R.P. se forme en vertu de la réaction ci-dessous :



Action sur la glycémie :

Comme on l'a vu en établissant leurs formules, aucun de ces 5 corps ne contient le groupement sulfamidé. Sont-ils doués d'une action hypoglycémiant ?

D. BOVET et DUBOST qui ont étudié ces 5 composés chez le chien concluent qu'aucun d'entr'eux n'est doué de la propriété d'abaisser le taux du sucre sanguin.

Les amino-isopropyl-thiodiazol (2523 R.P.) amino-propyl-thiodiazol (2522 R.P.) et le dérivé acétylé de ce dernier (2598 R.P.) ont fait l'objet de nos recherches chez le lapin.

Les deux premiers 2523 et 2522 R.P. sont difficilement solubles dans HCl ou dans NaOH. On arrive cependant à les mettre en solution dans du propylène glycol.

A la dose de 0,25 g/kg les 2523 et 2522 R.P. en solution dans du propylène glycol (2 cm³ pour 0,25 de produit), ont par voie sous-cutanée déterminé respectivement des abaissements glycémiques de 7 et 10 p. 100, ceux-ci s'expliquent en partie par le fait que le propylène glycol a cette dose, et à lui seul, a provoqué dans nos expériences un abaissement glycémique de — 13 p. 100 lorsqu'il était injecté sous la peau.

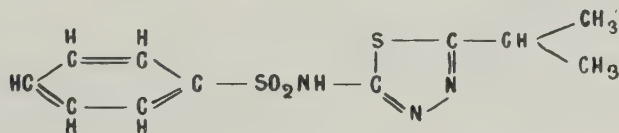
Le 2598 R.P. à la dose de 0,25 g/kg en solution sodique et par voie sous-cutanée s'est révélé hyperglycémiant chez le lapin. En moyenne cette hyperglycémie a été de + 28 p. 100.

CONCLUSION

Il apparaît donc que les amino-thiodiazols non sulfamidés ne sont pas doués d'action hypoglycémiant chez le lapin et chez le chien. Le groupement sulfamidé paraît donc nécessaire pour que se manifeste l'effet dépresseur sur le sucre sanguin.

II. — Benzènesulfamidothiodiazol

Dans ce groupe un seul corps a été étudié. C'est le 2600 R.P. ou benzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol. Sa formule est la suivante :



Comme on le voit, il s'agit de la structure moléculaire du 2254 R.P. dont le noyau benzénique n'est plus aminé en para.

La préparation de ce corps s'effectue par le même procédé que les 2598, 2599 et 2608 R.P.

Son activité hypoglycémiant a été étudiée par BOVET et DUBOST chez le chien. Elle a été trouvée nulle (1).

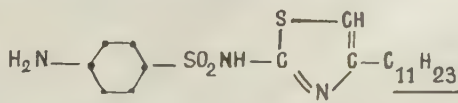
D'après ce résultat la fonction aminée qui est placée en position para sur le noyau benzénique paraît être indispensable pour que se manifeste l'activité hypoglycémiant du 2254 R.P.

III. — Para-aminobenzène-sulfamido-thiazols

Dans ce groupe deux corps ont été étudiés. Ce sont les 2645 et 2525 R.P.

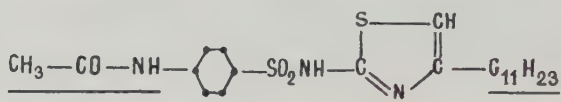
Voici leur formule :

2645 R.P. ou para-aminobenzènesulfamido-undécyl-thiazol :



(1) Communication personnelle.

2525 R.P. ou *Para-acétylaminobenzènesulfamido-undécyl-thiazol* :



On peut constater en examinant leur structure chimique que ces corps diffèrent sensiblement du 2254 R.P.

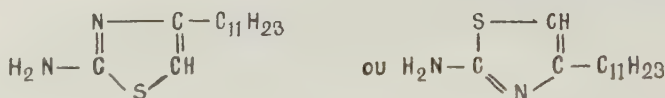
Le 2645 R.P. ne possède plus le noyau thiodiazol qui a été remplacé par celui thiazol; d'autre part la chaîne latérale fixée sur ce dernier noyau comporte 11 atomes de carbone.

Le 2525 R.P. comporte lui aussi le noyau thiazol ainsi qu'une chaîne latérale de 11 atomes de carbone. Mais le noyau benzénique est substitué en para, non pas par le radical NH_2 mais par celui de $\text{CH}_3\text{CO NH}$.

Mode de préparation.

Le mode de préparation du 2525 R.P. est calqué sur celui des dérivés qui constituent le groupe important suivant des para-amino-benzène-sulfamido-thiodiazols. On voudra bien s'y reporter (voir page 59).

En effet ce corps est obtenu en condensant le chlorure d'acétylaminobenzène-sulfonyl avec l'amino-2-undécyl-4-thiazol dont voici la formule :



Le 2645 R.P. en dérive également par désacétylation par l'hydroxyde de sodium.

Action sur la glycémie :

Bien qu'ils n'aient pas publié leurs résultats dans leur note à la Société de biologie, D. BOVET et DUBOST nous ont fait connaître qu'ils avaient, chez le chien, trouvé ces deux corps très légèrement hypoglycémisants.

De notre côté nous avons injecté par voie sous-cutanée au lapin, 0,25 g/kg de 2645 R.P. en solution sodée. Dans nos essais, c'est une hyperglycémie de l'ordre + 23 p. 100 en moyenne que nous avons constatée.

Les para-amino-benzènesulfamidothiazols ne sont donc pas hypoglycémisants. Il est donc logique d'admettre que le noyau thiodiazol est nécessaire pour que se manifeste l'effet dépresseur sur la glycémie du 2254 R.P.

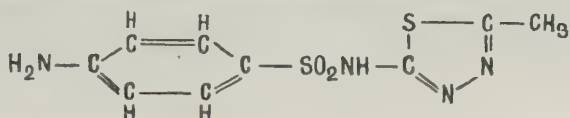
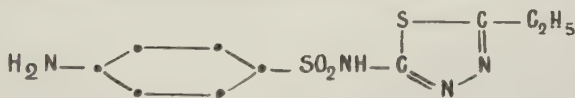
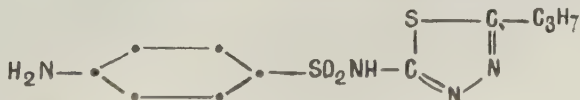
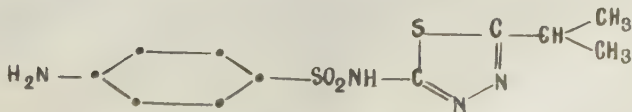
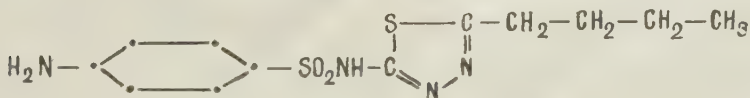
Si l'on veut bien examiner maintenant dans un regard d'ensemble les conclusions qui résultent de l'étude de ces trois premiers groupes de corps, il apparait que c'est la totalité de la structure moléculaire du 2254 R.P. para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol qui est indispensable pour que la propriété d'abaisser le sucre sanguin se manifeste. Cette propriété n'est pas liée à telle ou telle partie de la molécule

Il convenait cependant de se demander si, modifiant la structure chimique de la chaîne latérale fixée en position 5 sur le noyau thiodiazol, il ne serait pas possible d'accroître ou de diminuer le pouvoir hypoglycémiant du 2254 R.P. Nous avons alors étudié une série de dérivés qui constituent le groupe de corps suivant.

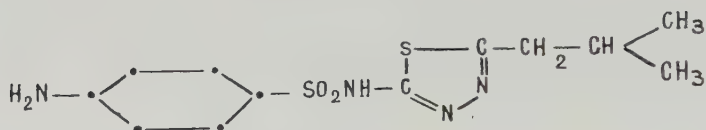
IV. — *Para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols*

Ce groupe ne comprend pas moins de douze corps donc voici les formules :

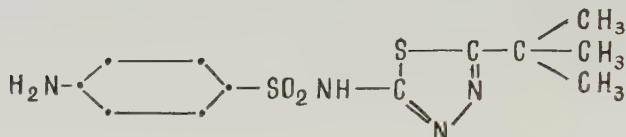
2.145 R.P. ou *P*.-aminobenzène-sulfamido-méthylthiodiazol :

2300 R.P. ou *P*.-aminobenzène-sulfamido-éthylthiodiazol :2301 R.P. ou *P*.-aminobenzène-sulfamido-propylthiodiazol :2254 R.P. ou *P*-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol :2263 R.P. ou *P*.-amino-benzène-sulfamido-butyl-thiodiazol :

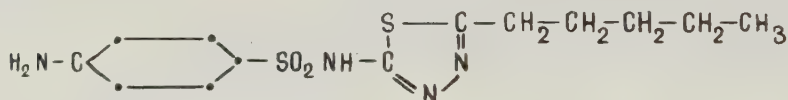
2256 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-isobutyl-thiodiazol* :



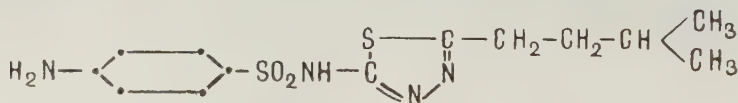
2259 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-tertiobutyl-thiodiazol* :



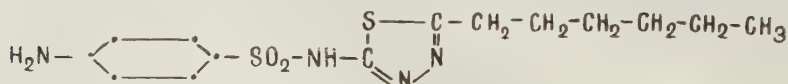
2261 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-amyl-thiodiazol* :



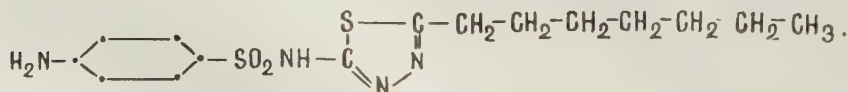
2302 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-isoamyl-thiodiazol* :



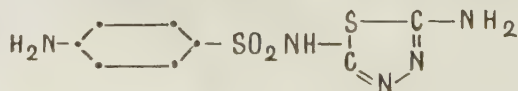
2617 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-hexyl-thiodiazol*



2303 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-heptyl-thiodiazol* :

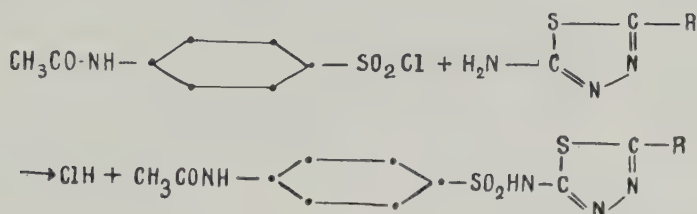


2242 R.P. ou *P.-amino-benzène-sulfamido-amino-thiodiazol* :

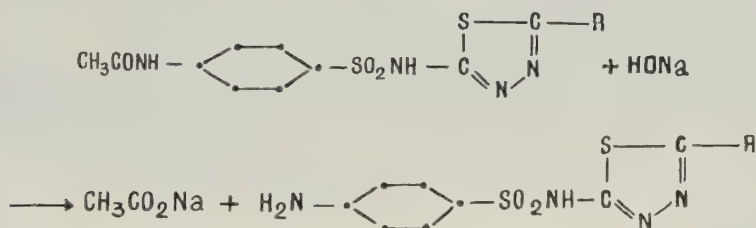


Principe de la préparation de ces corps.

Tous ces corps sont des dérivés sulfamidés et s'obtiennent en condensant avec les amino-2-alcoyl-5-thiodiazols correspondants, le chlorure d'acétylamino-benzène-sulfonyl :



Les dérivés acétylés obtenus sont ensuite désacétylés par traitement à l'hydroxyde de sodium :



Étude de l'action de ces corps sur la glycémie du lapin

JANBON et ses collaborateurs [37] ont étudié chez l'homme les 2145 R.P., 2.300 R.P., 2301 R.P., 2254 R.P. et 2302 R.P.

HALPERN [23] les 2300, 2301, 2254, 2259 R.P. chez le chien.

D. BOVET et DUBOST les 2300, 2254, 2263, 2256, 2302, 2261, 2617, 2303, 2242 également chez le chien [4].

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir étudier parallèlement chez le lapin les 12 corps que nous avons classés dans le groupe des para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols.

Nous allons tout d'abord exprimer les résultats obtenus par nos prédécesseurs. Nous rapporterons ensuite les nôtres.

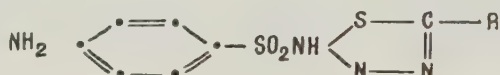
JANBON et ses collaborateurs [37] ont administré *per os* une dose unique de 5 g de 2145, 2300, 2301 et 2302 R.P. à des hommes sains. Les deux premiers corps n'ont eu aucun effet sur la glycémie. Par contre les 2301 R.P. et 2302 R.P. ont constamment entraîné une chute importante du sucre sanguin. Comparant la structure moléculaire de ces deux derniers corps à celle du 2254 R.P. qu'ils avaient déjà étudié, ils considèrent, jusqu'à plus ample informé, que le radical propyl-thiodiazol est responsable de l'action hypoglycémiante.

HALPERN [23] a étudié l'action de 0,25 g/kg intra-musculaire chez le chien des 2300, 2301, 2254 et 2259 R.P. Il conclut que le 2301, 2254 et 2259 R.P. sont hypoglycémiant et déterminent des chutes glycémiques de 30 à 35 p. 100 en 4 à 6 heures. Par contre le 2300 est sans effet sur le sucre sanguin. Ces conclusions rejoignent donc celles de JANBON, mais étendent le pouvoir hypoglycémiant au dérivé tertiobutyl.

DUBOST et D. BOVET [4] ont résumé leurs conclusions dans une note à la Société de biologie. Nous les rapporterons intégralement :

« Par voie buccale et par voie sous-cutanée l'administration d'une dose de 0,5 g de 2254 R.P. est suivie d'une chute de la glycémie de 30 p. 100 en moyenne; la dose de 0,25 g par voie intramusculaire abaisse la glycémie de 25 p. 100 et par voie intra-veineuse de près de 40 p. 100.

« Dans la série des p.-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols substitués (III) nous avons constaté l'existence de dérivés qui manifestent une activité hypoglycémiant supérieure à celle du dérivé 2254 R.P. (III; R = i.C₃H₇) étudié par JANBON.



« L'activité hypoglycémiant des dérivés méthyl (III. R = CH₃) et éthyl (III. R = C₂H₅) est nulle; les dérivés propyl (III. R = C₃H₇) et tertiobutyl (III. R = C(CH₃)₃) provoquent par voie intraveineuse, comme le 2254 R.P. lui-même une hypoglycémie de 30 à 40 p. 100.

« Trois dérivés à chaîne plus longue, le p.-aminobenzène-sulfamido-butyl-thiodiazol (III. R = C₄H₉) et les dérivés isobutyl (III. R = i.C₄H₉) et amyl (III. R = C₅H₁₁) provoquent une chute de la glycémie atteignant 40 à 50 p. 100 de la valeur initiale. La glycémie tombe régulièrement au-dessous de 0,5 g; le chiffre le plus bas que nous ayons observé après une injection unique est 0,38 g de sucre par litre. L'injection de ces produits à la dose de 0,05 g et par voie intramusculaire est encore efficace; elle est suivie d'une hypoglycémie de 20 à 30 p. 100.

« L'activité décroît dans les dérivés supérieurs; un dérivé substitué par le radical éthylpropyl (III. R = CH(C₂H₅)₂) n'abaisse le taux du sucre sanguin que de 20 p. 100; l'action est très faible dans les termes plus élevés de la série (III. R = C₆H₁₃ et C₇H₁₅); elle est nulle enfin dans le dérivé benzylé (III. R = CH₂C₆H₅). »

Nos expériences ont été conduites sur le Lapin et dans certains cas sur le Chien, mais nous n'avons pas fait sur ce dernier animal d'étude systématique. C'est pour cette raison que nous nous bornerons à exposer en détail les résultats que nous avons obtenus chez le Lapin.

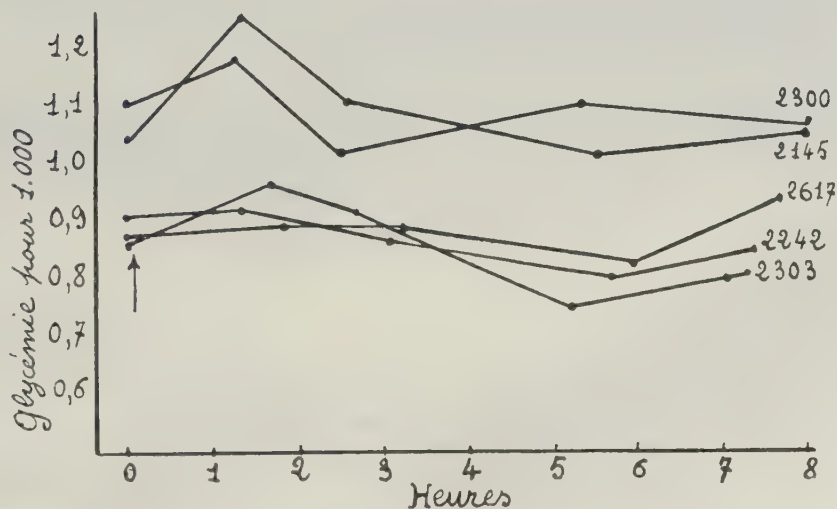
Toutefois chez le chien, certains corps ont fait l'objet de nos travaux. C'est ainsi que la première partie de ce travail (p. 13) est sacrifiée à l'étude du 2254 R.P. Page 70, les expériences sur 2256 et 2261 R.P. sont exposées. En outre, nous avons

pu vérifier qu'à la dose de 0,25 g/kg, les 2301 et 2302 abaissent respectivement la glycémie du chien normal de 36 et 29 p. 100 en 2 h 15. Ces résultats sont confirmatifs de ceux obtenus par BOVET et DUBOST.

Voici maintenant, dans quelles conditions, nos expériences ont été conduites sur le Lapin :

Les animaux dont le poids variait entre 2 kg et 2,500 kg recevaient leur dernier repas 20 heures avant le début de l'expérience. Les produits étaient injectés par vois sous-cutanée en solution sodique, à la dose de 0,25 g par kg d'animal. La glycémie, dosée par la méthode de Hagedorn Jensen était suivie pendant près de huit heures. Deux épreuves au moins ont été faites pour chaque corps.

Nos expériences sont résumées dans les graphiques X et XI, ainsi qu' dans le tableau page 65.



GRAPHIQUE X

Effets sur la glycémie du lapin de l'injection sous-cutanée des corps suivants : 2300 — 2145 — 2617 — 2303 et 2242 R.P. à la dose de 0,25 g/kg.

A la flèche, injection.

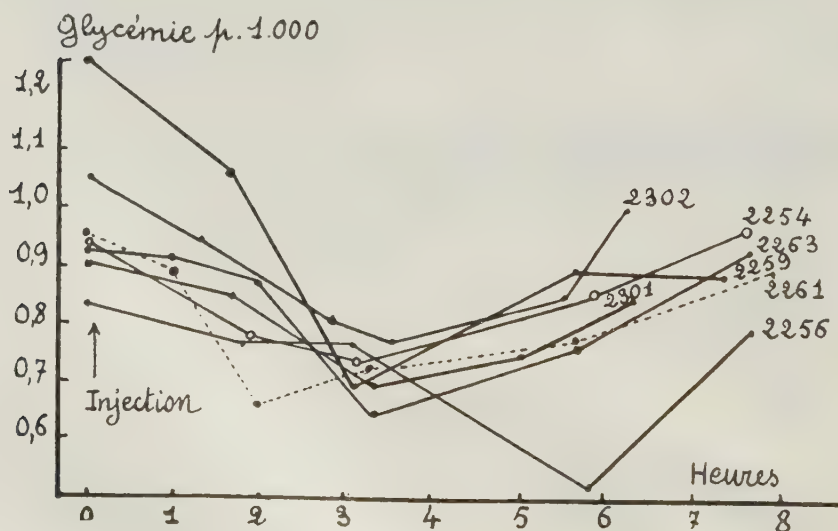
Examinons tout d'abord les deux graphiques. En comparant l'allure générale des courbes de glycémie, on constate que les 2300 et 2145 R.P. (graphique X) déclenchent dans l'heure et quart qui suit l'injection, une hyperglycémie, par la suite compensée par une chute du sucre sanguin, peu importante dans les deux cas, et qui peut s'expliquer seulement par l'entrée en jeu des mécanismes régulateurs. Ces deux corps (dérivés méthyl et éthyl) ne paraissent donc pas hypoglycémiant.

Il faut rapprocher des deux corps précédents les 2617, 2303 et 2242 R.P., (dérivés hexyl, heptyl et aminé). Le graphique X montre en effet que ces trois corps sont initialement très peu ou pas du tout hyperglycémiant. C'est cinq à six heures après l'injection que l'on peut déceler l'hypoglycémie maxima. Encore cette hypoglycémie est-elle peu importante : moins 5 p. 100 pour le 2617, moins 14 p. 100 pour le 2303, moins 13 p. 100 pour le 2242. Ces trois corps sont donc faiblement hypoglycémiant.

Nous avons enfin dans le graphique XI rassemblé les courbes de glycémies obtenues à l'aide des sept corps de composition chimique intermédiaire entre les deux groupes de composés précédents.

Il s'agit des 2301, 2254, 2263, 2256, 2259, 2261, 2302 R.P. C'est-à-dire des dérivés propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, tertio-butyl, amyl, et iso-amyl.

Ces sept corps nous ont donné comme il est facile de le constater des courbes de glycémie dont l'allure générale peut être considérée comme comparable :



GRAPHIQUE XI

Effets sur la glycémie du lapin de l'injection sous-cutanée des corps suivants : 2301 — 2254 — 2256 — 2263 — 2259 — 2261 — 2302 R.P. à la dose de 0,25 g/kg. A la flèche, injection.

L'hyperglycémie initiale relevée avec les 2300 et 2145 ne se manifeste pas, et d'emblée c'est une chute du sucre sanguin que nous avons enregistrée. Le pourcentage d'abaissement de la glycémie n'est pas le même

pour tous les corps. En outre il apparaît que l'hypoglycémie maxima ne se produit pas après un laps de temps toujours le même; c'est ce qu'exprime clairement le tableau n° 2, mais on peut affirmer que tous ces dérivés sont doués d'une activité hypoglycémiant :

TABLEAU N° 2

Para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols, dont le pouvoir hypoglycémiant est le plus intense

Numéro du produit	Glycémie pour 1000		Temps en minutes séparant glycémies initiale et minima	Pourcentage de l'abaissement glycémique
	initiale	minima		
2301	0,90	0,71	200	21
2254	0,94	0,74	195	21
2263	0,93	0,65	202	30
2256	0,83	0,51	347	38
2259	1,25	0,69	186	44
2302	1,05	0,77	150	26
2261	0,95	0,66	120	30

Il apparaît que les dérivés tertio-butyl (2259) et iso-butyl (2256) sont les plus actifs. Les dérivés butyl (2263), amyl (2261) et iso-amyl (2302) ont une activité comprise entre celle des 2301 et 2254 R.P. et les dérivés les plus actifs. Les dérivés propyl (2301) et iso-propyl (2254) ont une activité hypoglycémiant pratiquement égale.

Si l'on considère le temps écoulé entre le moment de l'injection du produit et celui de l'hypoglycémie maxima il est évident que le 2259 R.P. est plus immédiatement actif que le 2256 R.P. Il est possible que ces différences tiennent à la rapidité plus ou moins grande avec laquelle ces corps sont résorbés.

L'importance de la structure de la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol apparaît donc avec évidence.

Des corps doués des mêmes propriétés structurales que celle-ci n'auraient-ils pas une action sur le taux du sucre sanguin? C'est ce qui fut recherché en utilisant divers alcools (éthylique, méthylique, iso-propylique, iso-butylique, amylique).

Ces expériences furent conduites chez le chien.

V. — *Les alcools éthylique, méthylique, iso-propylique, isobutylique, amylique sont-ils doués d'une action sur la glycémie?*

Alcool éthylique.

Étude de son action sur la glycémie :

Chien de 6,900 kg. Repas 24 heures auparavant.

Le 26 février 1946.

9 h 25	Glycémie = 0,75.
9 h 30	Injection sous-cutanée de 6 cm ³ 9 d'alcool éthylique absolu soit 1 cm ³ par kilogramme.
10 h 15	Glycémie = 0,75.
11 h	Glycémie = 0,75.
12 h	Glycémie = 0,75.
14 h 15	Glycémie = 0,75.
15 h 05	Glycémie = 0,75.
16 h	Glycémie = 0,75.

Le 1^{er} mars 1946.

Poids, 6,900 kg. Mêmes conditions expérimentales.

9 h 05	Glycémie = 0,71.
9 h 10	Injection sous-cutanée de 6 cm ³ 9 d'alcool éthylique absolu.
10 h	Glycémie = 0,705.
11 h	Glycémie = 0,715.
12 h	Glycémie = 0,71.
14 h 20	Glycémie = 0,725.
15 h 10	Glycémie = 0,71.
16 h	Glycémie = 0,71.

L'alcool éthylique apparaît donc comme dénué d'action hypoglycémiant. Remarquons pour l'instant que nous avons abouti à la même conclusion en étudiant le 2300 R.P. dérivé éthyl du p.-aminobenzène-sulfamido-thiodiazol.

Alcool méthylique.

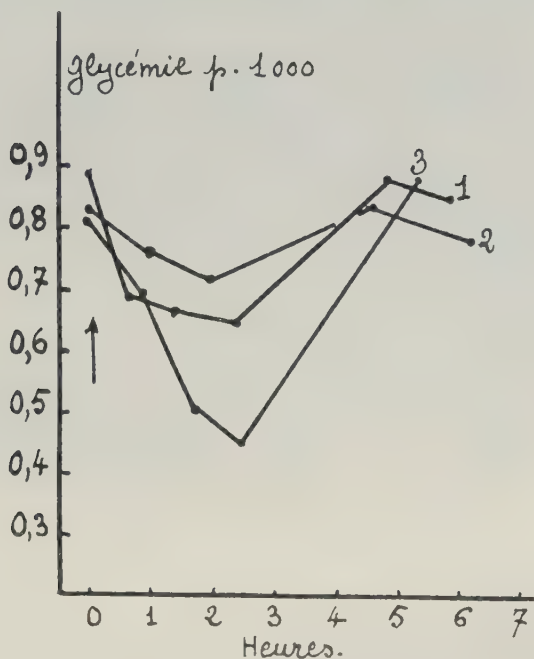
Étude de son action sur la glycémie :

Chien de 6,750 kg. Dernier repas 22 heures auparavant.

Le 4 mars 1946.

9 h 50	Glycémie = 0,815.
9 h 55	Injection sous-cutanée de 6,75 cm ³ d'alcool méthylique pur, soit 1 cm ³ par kilogramme.

11 h	Glycémie = 0,84.
12 h	Glycémie = 0,81.
14 h 40	Glycémie = 0,795.
15 h 30	Glycémie = 0,79.
16 h 30	Glycémie = 0,795.



GRAPHIQUE XII

Chien de 10,500 kg à jeun depuis 18 heures.

A la flèche : injection.

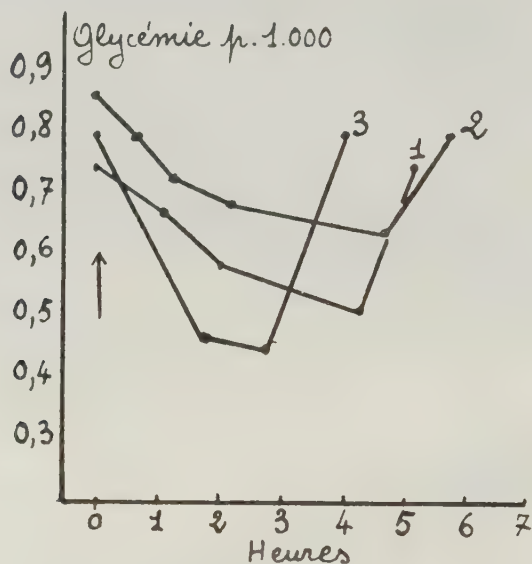
- 1 : Effets sur la glycémie de l'injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2254 R.P. — Para-aminobenzène-sulfamido-*isopropyl*-thiodiazol.
- 2 : Effets sur la glycémie de l'injection sous-cutanée de 1 cm³/kg d'alcool *isopropylique*.
- 3 : Effets sur la glycémie de l'injection sous-cutanée de 0,5 u/kg d'insuline.

Le 9 mars 1946 : mêmes conditions expérimentales.

9 h 30	Glycémie = 0,785.
9 h 35	Injection sous-cutanée de 6,75 cm ³ d'alcool méthylique pur.
10 h 30	Glycémie = 0,76.
11 h 15	Glycémie = 0,725.
12 h	Glycémie = 0,725.
14 h 20	Glycémie = 0,77.
15 h 45	Glycémie = 0,745.

On voit donc que cet alcool n'a pratiquement pas d'effet sur le taux du sucre sanguin. L'abaissement maximum est de — 7 p. 100 dans la seconde expérience; il est inexistant dans la première.

Remarquons que cette conclusion est également valable pour le dérivé méthyl du p.-aminobenzène-sulfamido-thiodiazol (2145 R.P.).



GRAPHIQUE XIII

Chien de 5 kg à jeun depuis 18 heures.

A la flèche : injection :.

1° Effets sur la glycémie de l'injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de 2256 R.P. — P.-aminobenzènesulfamido-*isobutyl*-thiodiazol:

2° Effets sur la glycémie de l'injection sous-cutanée de 1 cm³/kg d'alcool *isobutylique*:

3° Effets sur la glycémie de l'injection de 0,5 u/kg d'insuline.

Alcool isopropylique, alcool isobutylique, alcool amylique. — Leurs actions sur la glycémie.

Ces trois alcools ont été étudiés sur trois animaux différents. Sur chacun d'eux les expériences suivantes ont été respectivement effectuées : (1)

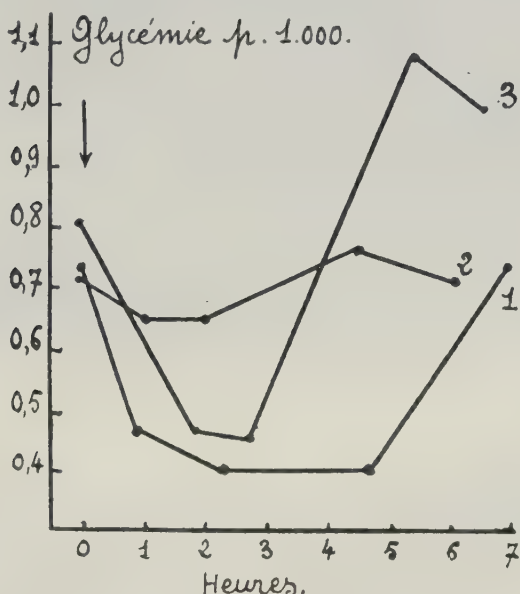
(1) Ces alcools ont été injectés par vois sous-cutanée à cause de leur grande diffusibilité dans l'organisme. Par voie veineuse et injectés rapidement, ils se sont révélés toxiques.

1° Étude de l'alcool correspondant à la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol du dérivé sulfamidé hypoglycémiant, c'est-à-dire :

— pour le 2254 R.P., alcool isopropylique à la dose de 1 cm³ s/c par kg de poids;

— pour le 2256 R.P., alcool isobutylique à la dose de 1 cm³/s/c par kg de poids;

— pour le 2261 R.P., alcool amylique à la dose de 1 cm³ sous-cutané par kg de poids.



GRAPHIQUE XIV

Chien de 7,700 kg: à jeun depuis 18 heures.

A la flèche : injection.

1° Effets sur la glycémie de l'injection intra-veineuse de 2261 R.P. 0,10 g/kg.
— P.-aminobenzènesulfamido-*amyl*thiodiazol:

2° Effets sur la glycémie de l'injection sous-cutanée de 1 cm³/kg d'alcool *amylique*

3° Effets sur la glycémie de l'injection sous-cutanée de 0,5 u/kg d'insuline.

2° Étude du dérivé sulfamidé hypoglycémiant dont la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol correspond aux alcools isopropylique, isobutylique et amylique. Dose utilisée : 0,10 g/kg intraveineuse.

3° Étude parallèle de l'effet sur la glycémie de l'injection de 0,5 unité par kg de poids d'insuline. Les résultats sont consignés dans les graphiques XII, XIII, XIV.

Leur étude permet de dégager les *conclusions suivantes* :

1° Les alcools isopropylique, isobutylique et amylique sont doués d'action hypoglycémiante.

2° Les allures respectives des courbes d'hypoglycémie enregistrées à l'aide de ces alcools sont sensiblement parallèles à celles données par les dérivés alcoylés des composés sulfamidés hypoglycémiants correspondants..

3° Les doses d'alcool utilisées sont cinq fois supérieures à celles des dérivés sulfamidés hypoglycémiants.

4° Les aires d'hypoglycémies déterminées par les actions des 2254, 2256 et 2261 R.P., sont considérablement plus grandes que celles inscrites par les alcools correspondants. La différence est particulièrement évidente, si l'on compare les effets de l'alcool amylique et du 2261.

5° Pour le dérivé 2261, l'aire d'hypoglycémie déterminée par l'injection intra-veineuse de 0,10 g/kg de ce produit est sensiblement double de celle déterminée par 0,5 unité par kg et par voie s/c d'insuline. Sa durée d'action est également double de celle de l'hormone pancréatique.

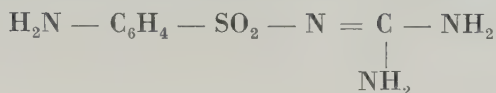
CONCLUSION

En présence des faits rapportés ci-dessus nous nous trouvons donc amené à considérer que l'effet hypoglycémiant de certains para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols est dû à la structure de la chaîne hydrocarburée fixée sur le noyau thiodiazol. La fraction de la molécule, constituée par le groupement para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazol joue le rôle d'*agent renforceur* de l'action hypoglycémiante propre de la chaîne hydrocarburée fixée sur le noyau thiodiazol.

VI. — *Para-aminobenzène-sulfoguanidine*

Dans une dernière expérience, nous avons cru intéressant de nous demander si l'activité hypoglycémiante du 2254 R.P. et de ses dérivés n'est pas liée à une parenté de structure que l'on pourrait admettre entre les para-amino-benzène-sulfamido-thiodiazols et les guanidines. On pouvait en outre se poser la question de savoir si la guanidine, dont on sait l'action hypoglycémiante propre n'aurait pas son effet renforcé, si, combinée au groupement para-aminobenzène-sulfonyl. Dans ce but nous avons expérimenté le 2275 R.P. dont voici la formule :

2275 R.P., ou *p*-aminobenzène-sulfoguanidine (Ganidan).



Principe de la préparation.

Ce corps s'obtient par condensation du chlorure d'acétylamino-benzène-sulfonyle avec la guanidine selon une réaction analogue à celle exposée à propos de la préparation des para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols (voir page 61).

Étude de l'action hypoglycémiante.

Nous avons injecté au lapin par voie sous-cutanée 0,25 g/kg de 2275 R.P. en solution dans 4 cm³ de propylène-glycol. Dans ces conditions ce corps ne s'est pas révélé hypoglycémiant. La même conclusion a été tirée d'expériences effectuées ultérieurement sur le chien.

On peut donc conclure que l'activité hypoglycémiante des para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols n'est pas liée à leur parenté chimique avec le dérivé para-aminobenzène-sulfonyle de la guanidine.

TROISIÈME PARTIE

INTÉRÊT D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE, PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE PRÉSENTÉ PAR L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

Au terme des deux premières parties au cours desquelles nous avons exposé nos expériences, il est nécessaire de faire le point et de mettre en évidence l'intérêt que peut présenter l'étude de certains dérivés sulfamidés doués de la propriété d'abaisser le taux de la glycémie.

C'est aux trois points de vue : physiologique, pharmacodynamique et thérapeutique qu'il convient à notre sens de l'envisager.

A. — INTÉRÊT D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE

La découverte de l'action du para-aminobenzènesulfamido-isopropylthiodiazol (2254 R.P.) montre, qu'outre l'insuline, hormone hypoglycémiante par excellence, il existe un composé synthétique différent de la synthaline qui est doué de la propriété d'abaisser de façon notable le taux du glucose sanguin chez l'animal normal.

Alors que l'activité de l'hormone pancréatique est pratiquement détruite lorsque celle-ci est administrée par voie buccale, la propriété hypoglycémiante du dérivé sulfamidé est par cette voie, entièrement conservée.

Le degré de l'hypoglycémie est tel que le taux du sucre sanguin peut atteindre le niveau où les convulsions apparaissent. Lorsque cet état se prolonge, des troubles nerveux graves se manifestent, non curables par les injections de glucose.

Si l'on ajoute aux constatations précédentes, le fait que l'administration de 2254 R.P. élève chez le chien normal soumis à un jeûne de longue durée, la teneur en glycogène du foie et abaisse celle des muscles, on est amené à considérer que ce corps possède chez l'animal normal, bien des propriétés de l'insuline.

Cependant, pour rendre valide une telle conclusion, il est nécessaire de démontrer que le 2254 R.P. possède, au même titre que l'insuline, un effet hypoglycémiant chez le chien dépancréaté. Or, nos expériences répondent sur ce point par la négative, ce qui conduit à admettre que ce corps agit vraisemblablement en tant qu'agent excitant de l'insulino-sécrétion. Cette hypothèse se trouve renforcée par le fait que le 2254 R.P. n'élève pas le quotient respiratoire du chien totalement dépancréaté, preuve que ce dérivé sulfamidé ne favorise pas directement la combustion des glucides.

Les expériences réalisées sur le chien porteur du 1/6 de la masse pancréatique montrent que le para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol est un excitant puissant de l'insulino-sécrétion. Son action stimulatrice a été mise en évidence chez un animal porteur seulement du centième du pancréas.

Le fait que l'effet hypoglycémiant se manifeste avec son ampleur normale chez l'animal atropinisé ou dont les vagues ont été sectionnées plaide en faveur de l'assertion que l'insulino-sécrétion n'est pas excitée par voie nerveuse.

Par contre, il y a lieu de considérer que la concentration en sulfamide du sang circulant ou du liquide qui baigne les cellules des îlots de Langerhans est l'agent déterminant de la stimulation de la sécrétion d'insuline. Ainsi s'explique la double constatation que l'injection de solution de 2254 R.P. dans l'artère du processus uncinatus ou dans l'extrémité glandulaire du canal de Wirsung préalablement lié du côté duodéal détermine particulièrement dans la seconde condition expérimentale, un abaissement profond de la glycémie.

Les expériences que nous avons réalisées ne permettent pas de considérer que le 2254 R.P. exerce son pouvoir hypoglycémiant en détruisant l'activité diabétogène de l'extrait total du lobe antérieur de l'hypophyse. De même il est certain que ce corps n'altère en aucune façon *in vitro* les processus normaux de la glycolyse sanguine.

Les faits énoncés ci-dessus plaident donc en faveur de la conclusion que le 2254 R.P. exerce son action hypoglycémiant chez l'animal normal, en excitant la sécrétion d'insuline pancréatique.

Bien qu'il y ait peu de raisons pour que l'hormone pancréatope du lobe antérieur de l'hypophyse ait une constitution chimique voisine de celle du para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.), il y a lieu d'envisager que son action hypoglycémiant qui se manifeste dans certaines conditions [8], relève d'un processus de stimulation des îlots endocrines pancréatiques peut-être comparable.

Ceci n'est d'ailleurs qu'une hypothèse destinée à ouvrir la voie à des recherches ultérieures.

Si l'on se place donc au point de vue de son mécanisme d'action, il y a lieu de considérer le 2254 R.P. comme une substance endocrinotrope, suivant la terminologie que nous avons proposée.

Les autres dérivés du groupe des para-aminobenzène-sulfamidothiodiazols que nous savons doués de la même propriété hypoglycémiante possèdent vraisemblablement le même mécanisme d'action.

B. — INTÉRÊT D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE

Il convient maintenant de considérer l'intérêt pharmacodynamique des dérivés sulfamidés hypoglycémiants.

Dans un premier temps, établissons un parallèle entre ces derniers et les dérivés hypoglycémiants de la guanidine, la synthaline A (dichlorhydrate de décaméthylène-diguanidine) et la synthaline B (dichlorhydrate de dodécaméthylène-diguanidine) expérimentés par FRANK, NOTHMANN et WAGNER [17] et [19].

Le dérivé sulfamidé est considérablement moins toxique que la synthaline A, si l'on en juge par le fait que des doses de 2 mg/kg et par voie veineuse de ce dernier produit déterminent fréquemment chez le chien des accidents mortels consécutifs à une hypotension brutale et profonde;

Nous avons pu administrer par contre 0,35 g/kg de 2254 R.P. en solution sodée à 20 p. 100 et par voie veineuse sans déterminer chez cet animal d'autre trouble que l'hypoglycémie. La pression artérielle en particulier n'a subi aucun changement et le cœur s'est légèrement accéléré.

Les différences de propriétés des deux types de drogues qui se manifestent dans les expériences aiguës ne sont pas moins évidentes dans celles chroniques. Si l'on veut bien se reporter à l'expérience du 17 juin 1942 (page 17) on constatera qu'en quatre jours, un chien de 15 kg n'a pas absorbé moins de 20 g de 2254 R.P. sans présenter de manifestations pathologiques. On sait que la synthaline est loin de se comporter d'une façon aussi anodine pour l'organisme : des altérations hépatiques et rénales graves ont été décrites. Nous n'avons pu les retrouver avec le 2254 R.P. dans nos expériences.

Quant à leur mécanisme d'action, synthaline et dérivés sulfamidés ont un point commun : ils n'élèvent pas le Q.R. du chien totalement dépancréaté; c'est ce qui résulte des expériences de L. HÉDON et VERTZMAN [26] pour la synthaline, et des nôtres pour le 2254 R.P.

La synthaline a été aussi accusée de déterminer l'abaissement du taux du glucose sanguin en altérant la fonction glycogénolytique du foie. On ne peut faire un tel reproche au 2254 R.P.

Toutefois, si l'on veut bien considérer que sous l'influence de doses massives de synthaline, la glycémie s'abaisse relativement peu chez le chien totalement dépancréaté tant que l'état général de l'animal reste bon comme cela ressort de l'analyse attentive des expériences réalisées par L. HÉDON et VERTZMAN et de celles de FRANK, NOTHMANN et WAGNER [18] avec la guanidine et de la synthaline [17] il y a lieu de considérer que ces dérivés ont un autre point d'attaque.

ZUNZ et LABARRE concluent de leurs expériences [69] que la synthaline est, indépendamment de son action hépatique, un corps insulino-sécréteur. D'après eux l'excitation porterait sur les centres nerveux et se transmettrait par la voie des vagues jusqu'au pancréas. En ce qui concerne le 2254 R.P., nous ne pouvons souscrire à une telle conclusion, puisque chez le chien atropiné ou dont les vagues ont été exclus, l'effet hypoglycémiant se manifeste sans changement. Or bien des expériences plaident en faveur de l'hypothèse que la sécrétion d'insuline d'origine vagale, dont le rôle est par ailleurs accessoire dans les conditions normales, obéit au processus neuro-humoral cholinergique.

A notre avis, le para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.) est donc un corps essentiellement insulino-sécréteur; son action s'exerce directement sur les îlots de Langerhans. Ce point de vue établit une différence essentielle entre les actions de la synthaline et celles du dérivé sulfamidé hypoglycémiant qui fait l'objet de notre étude.

L'étude pharmacodynamique des corps constituant le groupe des para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazols que nous avons effectuée chez le lapin et le chien montre que le 2254 R.P. n'est pas seul hypoglycémiant. Ce fait ressort également des expériences effectuées chez le chien par D. BOVET et DUBOST [4], dont nous avons rapporté intégralement les conclusions (voir page 62). Certains dérivés ont une activité égale (2301 R.P.) ou supérieure (2263, 2256, 2259, 2302, 2261 R.P.) au dérivé isopropylé.

L'analyse de l'action sur le taux du sucre sanguin des divers constituants de la molécule de 2254 R.P. révèle que cette activité est liée à l'intégrité de la formule : en effet les aminothiodiazols non sulfamidés, le benzène-sulfamidothiodiazol, les para-amino-benzènesulfamido-thiazols, sont pratiquement sans action sur la glycémie. Ces conclusions rejoignent donc celles de D. BOVET et DUBOST.

Les recherches effectuées sur le chien et sur le lapin mettent en évidence l'importance particulière de la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol : en effet les dérivés à chaîne courte (méthyl, éthyl) ou très longue (hexyl, heptyl) ne sont pas dépresseurs du taux glycémique. Seuls sont actifs les composés intermédiaires (propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertibutyl, amyl, isoamyl).

Notre étude montre en outre que les dérivés hypoglycémians sont ceux dont le noyau thiodiazol est porteur d'une chaîne latérale corres-

pondant à un alcool qui est lui-même doué de cette action. C'est ce que nous avons pu démontrer avec G. HEYMANN (1) pour les dérivés isopropylé (2254 R.P.), isobutylé (2256 R.P.) et amylé (2261 R.P.), en ce sens que les alcools isopropylique, isobutylique et amylique se sont révélés dépresseurs du taux de la glycémie, alors que les alcools méthylique et éthylique correspondant respectivement aux dérivés méthylé (2145 R.P.) et éthylé (2300 R.P.) ont été inactifs. Toutefois comme les composés sulfamidés correspondant aux alcools actifs sont, à dose très inférieure à ceux-ci, considérablement plus efficaces sur la glycémie, il y a lieu de considérer le groupement para-aminobenzènesulfamido-thiodiazol comme jouant le rôle de copule renforçatrice de l'action hypoglycémiant propre de la chaîne latérale correspondant à l'alcool.

Une parenté possible de structure chimique avec les guanidines ne peut en aucune façon expliquer l'action des dérivés sulfamidés hypoglycémiant. A d'autres raisons qui ont été invoquées antérieurement (voir page 74) il faut ajouter le fait que le para-aminobenzènesulfoguanidine est sans effet sur la glycémie.

C. — INTÉRÊT D'ORDRE THÉRAPEUTIQUE

Il était logique de penser que de tels corps hypoglycémiant seraient susceptibles dans une certaine mesure tout au moins, d'être préconisés dans le traitement de certaines formes du diabète sucré.

On peut en effet admettre « a priori » qu'à côté des diabètes qui résultent de l'altération anatomique plus ou moins profonde des îlots de Langerhans du pancréas, il en est d'autres, que l'on peut qualifier de « fonctionnels » qui sont la conséquence d'une paresse des mécanismes insulino-sécréteurs. Dans ce cas, les cellules des îlots de Langerhans peuvent apparaître histologiquement normales, alors qu'elles possèdent un seuil d'excitation supranormal et libèrent en conséquence moins d'insuline qu'il n'en est nécessaire pour assurer le maintien de l'équilibre glycémique.

C'est dans ce type de diabète qu'il conviendrait le plus logiquement d'utiliser les composés sulfamidés hypoglycémiant qui font l'objet de notre travail.

Cependant avant d'instituer une thérapeutique expérimentale chez l'homme, il convenait de se mettre en garde contre l'éventualité d'une action nocive ou toxique de ces produits sur les îlots de Langerhans.

C'est dans ce sens que fut entreprise une étude histologique des effets du 2254 R.P. sur les cellules insulaires du lapin.

(1) Publication en préparation.

Deux types d'expériences furent effectués :

EXPÉRIENCES AIGUES.

Deux lapins de poids respectifs égal à 1,800 kg et 2 kg reçurent : le premier 5 cm³/kg, en 5 injections sous-cutanées d'une solution de 2254 R.P. à 20 p. 100; le second 0,5 cm³/kg et par voie veineuse de ce même liquide. Le premier fut tué 22 heures après le début de l'expérience; le second 5 heures après. Chez les deux animaux le pancréas fut prélevé, fixé dans du liquide de Bouin, et examiné après inclusion dans la paraffine et coloration à l'hématine-éosine-orange. Aucune modification structurale ne put être décelée dans les îlots. Les acini étaient également normaux..

EXPÉRIENCES CHRONIQUES.

Deux lapins de poids égal à 1,350 kg et 2 kg reçurent : le premier, 2 cm³ par jour sous la peau pendant 8 jours d'une solution à 20 p. 100 de 2254 R.P.; le second, 4 cm³ pendant 5 jours de cette même solution par la même voie.

Les animaux furent sacrifiés en fin d'expérience et les pancréas examinés comme nous l'avons indiqué précédemment. Dans ces conditions les îlots furent trouvés normaux en ce qui concerne leur nombre et structure.

— Deux autres expériences du même type ont été entreprises pour rechercher si l'administration plus prolongée et *per os* de 2254 R.P. n'avait aucun effet nocif sur l'appareil insulaire.

Dans ce but, deux lapins de 2 kg reçurent tous les jours dans leur ration d'avoine, pendant 20 jours, 0,5 g par kg de 2254 R.P. en poudre. Au bout de ce laps de temps, leur poids ne s'était pas modifié. Leur état général était excellent. Un fragment de pancréas fut prélevé « aseptiquement » pour examen histologique : dans les deux cas, les îlots de Langerhans furent trouvés hyperplasiques. Les cellules étaient augmentées de volume et leurs noyaux étaient également de dimensions supra-normales. Il s'agissait d'éléments en pleine activité ne présentant aucune manifestation dégénérative (1).

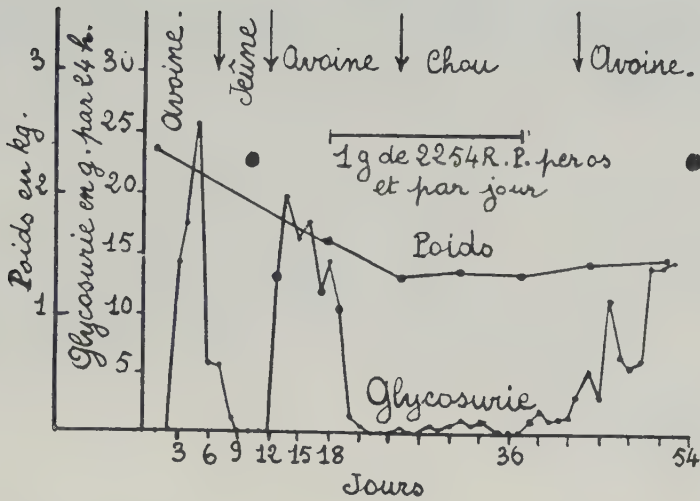
Ainsi donc il ne semble pas que le 2254 R.P. soit doué d'une propriété particulièrement toxique pour le tissu endocrinien du pancréas, puisque dans certaines conditions tout au moins il est possible de reconnaître à ce corps une influence plutôt trophique.

L'action peu nocive du 2254 R.P. est mise en évidence par le fait que nos animaux ont pu en tolérer des doses relativement importantes sans présenter de symptômes d'intoxication. Cette conclusion se trouve confirmée par l'observation que, chez le chien à jeun, le 2254, R.P. est doué d'une influence glycogénopexique sur le foie, preuve que ce corps ne lèse pas la cellule hépatique.

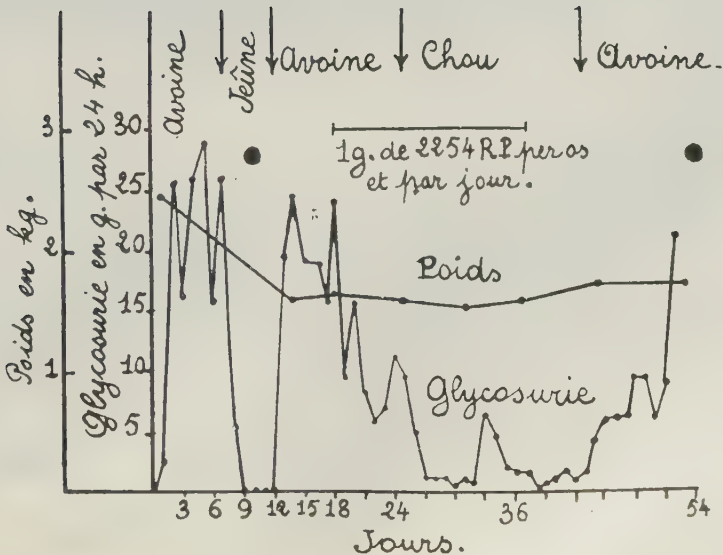
Pour terminer notre travail, nous avons estimé intéressant d'ébaucher une étude de l'action du 2254 R.P. sur l'évolution d'un type de diabète

(1) Les examens histologiques que nous rapportons ici ont été réalisés avec la collaboration du docteur H.-L. GUIBERT.

Lapin I.



Lapin II.



GRAPHIQUES XV ET XVI

Expériences parallèles effectuées sur deux lapins de même portée rendus diabétiques par injection d'alloxane.

Effets de l'administration du 2254 R.P. sur l'intensité de la glycosurie.

— Durée d'administration du 2254 R.P.

● Biopsies pancréatiques de contrôle.

expérimental récemment découvert par DUNN et ses collaborateurs [14-15] : le diabète par l'alloxane, qui fait l'objet de nos recherches actuelles. (1)

Dans une publication antérieure, nous avons décrit les caractères du diabète permanent consécutif à l'injection intraveineuse d'une seule dose d'alloxane égale à 150 gm/kg chez le lapin [52]. Nous avons montré que l'intensité de ce diabète est fonction du régime imposé aux animaux d'expérience. C'est ainsi qu'avec un régime constitué uniquement par du chou, la glycosurie est très réduite, alors qu'elle est intense lorsque l'alimentation est constituée par de l'avoine, des carottes, du pain, c'est-à-dire d'aliments riches en glucides. Le régime composé seulement de chou représente donc l'alimentation de choix lorsqu'il s'agit, chez le lapin, de réduire au maximum la fatigue des îlots endocrines pancréatiques.

Il est en effet bien établi à l'heure actuelle (BAILEY et BAILEY [2]), et nous avons confirmé ce fait avec GUIBERT [53] que l'alloxane détermine le diabète en exerçant une action destructive élective sur les îlots de Langerhans. Mais chez le lapin tout au moins, et pour les doses que nous avons utilisées, cette action destructive n'est pas totale d'emblée. Ce n'est qu'à partir du troisième ou quatrième mois que l'on ne retrouve plus traces de formations insulaires. En-deçà de ces dates, quelques îlots, bien qu'atrophiés sont encore histologiquement décelables. C'est dans ces dernières conditions que nous avons expérimenté l'action du 2254 R.P.

Deux lapins de même portée ont été traités de façon identique.

Le lapin I pesait 2,350 kg, le lapin II 2,460 kg.

Le 22 janvier 1946, ces animaux reçoivent par voie veineuse 150 mg/kg d'alloxane. Leur alimentation est alors uniquement constituée par de l'avoine. Le diabète s'installe avec ses caractères habituels et la glycosurie varie entre 14 et 28 g par jour (voir graphiques XV et XVI).

Le septième jour de l'expérience, les deux lapins sont privés de nourriture et, sans anesthésie, on prélève aseptiquement le dixième jour, un fragment de pancréas pour examen histologique. L'alimentation est reprise avec un régime déterminé constitué par 75 g d'avoine par 24 heures puis, à partir du vingt-cinquième jour, par 400 g de chou et par 24 heures.

Le dix-huitième jour de l'expérience et jusqu'au trente-septième, c'est-à-dire pendant 20 jours, chaque lapin reçoit mélangé à la nourriture 1 g de 2254 R.P. en poudre.

Après la cure de 2254 R.P. le régime au chou est maintenu jusqu'au quarante-troisième jour à partir duquel 75 g d'avoine sont à nouveau administrés comme au début de notre expérimentation. Une deuxième biopsie est effectuée le cinquante-quatrième jour.

(1) Il aurait été préférable d'étudier cette action sur des animaux présentant un diabète permanent consécutif à l'injection de doses progressivement croissantes d'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse (Diabète de Young).

L'insuffisance et l'irrégularité des abattages de bovins aux abattoirs de Montpellier ne nous ont pas permis de réaliser un tel diabète depuis 1939.

Les graphiques montrent que le 2254 R.P. administré *per os* paraît réduire l'intensité de la glycosurie déterminée par un régime riche en glucides (avoine). Avec une alimentation constituée par du chou la glycosurie est également très basse. La suppression de l'administration du 2254 R.P. coïncide avec une reprise du diabète.

En conséquence, il semble que le para-aminobenzène sulfamido-isopropyl-thiodiazol ait favorisé l'utilisation des glucides chez les deux animaux. Ceci coïncide avec la constatation que le poids des deux lapins s'est stabilisé à partir de ce moment. Toutefois il faut tenir compte pour expliquer la réduction de la glycosurie de ce que l'administration de 2254 R.P. a rendu capricieux à certains moments l'appétit de nos animaux. Ce fait ne peut d'ailleurs pas motiver la stabilisation du poids. Nous nous devons donc de demeurer réservé pour l'instant sur ce point.

Il est cependant rationnel de penser que le 2254 R.P. augmente chez l'animal diabétique la tolérance aux glucides, dans la mesure où le pancréas renferme encore quelques îlots doués d'activité. C'est ce dont nous nous étions assuré chez nos animaux en constatant d'une part que l'état de jeûne supprimait la glycosurie (du 9^e au 12^e jour), d'autre part en réalisant aseptiquement à ce moment une biopsie qui confirma ce point de vue.

Bien qu'après cessation de l'administration du corps sulfamidé, le diabète ait reparu d'une façon lente et progressive pour atteindre finalement son intensité initiale, il ne semble pas qu'il faille imputer au 2254 R.P. dans les conditions où nous nous sommes placés, un pouvoir régénérateur sur les îlots de Langerhans. En effet une seconde biopsie, effectuée le 54^e jour de l'expérience révéla l'existence de rares îlots atrophiés dont certains étaient en dégénérescence. Il est d'ailleurs possible que l'état d'hyperglycémie se soit opposé à la manifestation de cette action trophique.

Notre expérimentation ne peut donc être considérée à ce point de vue que comme préliminaire à des essais plus étendus qui devront être effectués sur d'autres espèces animales, dans d'autres types de diabètes expérimentaux, puis sur l'homme diabétique. En tous cas, il n'est pas trop osé d'envisager dès maintenant que le traitement par le 2254 R.P. peut avoir deux indications principales : le diabète consécutif à la paresse des mécanismes insulino-sécréteurs — le diabète compliqué d'accidents infectieux. Dans ce dernier cas, l'action antidiabétique de la drogue viendra renforcer son effet bactériostatique.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nos recherches ont pour origine la découverte effectuée par JANBON et ses collaborateurs en 1942, du fait que le para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.) est doué du pouvoir d'abaisser chez l'homme normal le taux du sucre sanguin. L'intensité de cette action est telle que chez l'individu peu alimenté, l'administration de la drogue par voie buccale, peut déterminer des accidents hypoglycémiques graves curables précocément par l'injection de glucose en solution, mais irréversibles si la thérapeutique curatrice est trop tardivement instituée.

Une étude expérimentale physiologique et pharmacodynamique de ce médicament sulfamidé s'imposait. Nous l'avons réalisée chez le chien et le lapin.

La *première partie* de notre travail est consacrée à l'analyse physiologique du mécanisme d'action du para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol chez le chien. Cette étude est personnelle.

Nous confirmons dans le *chapitre I* que chez le chien comme chez l'homme, l'administration de 2254 R.P. par voie buccale, veineuse ou intra-musculaire a pour effet d'abaisser la glycémie. Ce phénomène se manifeste au cours d'expériences chroniques d'une durée de plusieurs jours pendant lesquelles le 2254 R.P. a été administré par prises rapprochées discontinues. Il apparaît alors d'une façon évidente que les variations de la glycémie et de la sulfamidémie se font en sens inverses.

Il nous a été possible par l'administration de doses importantes de 2254 R.P. pendant plusieurs jours consécutifs au chien à jeun, de déterminer l'apparition de troubles nerveux graves irréversibles par injections de glucose comparables à ceux produits par l'injection de doses excessives d'insuline ou d'insuline-protamine-zinc. Nous confirmons ainsi les faits fortuitement observés en clinique humaine.

Dans le *chapitre II*, l'analyse du mécanisme d'action du 2254 R.P. est exposée.

Nous déterminons un premier fait : chez le chien *totale*ment dépancréaté, il n'est pas possible de déceler l'effet dépresseur sur le taux du sucre sanguin, que la drogue soit administrée par voie buccale, sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse.

Par contre chez l'animal *partiellement* privé du pancréas et porteur du sixième seulement de la masse pancréatique, l'intensité de l'action hypoglycémiant d'une dose témoin de 2254 R.P. n'est nullement modifiée. Nous avons pu déceler l'effet hypoglycémiant, dans une observation fortuite, chez un chien dont la masse glandulaire avait été réduite au centième du poids initial.

Le quotient respiratoire du chien totalement dépancréaté n'est nullement modifié par l'administration simultanée de 2254 R.P. et de glucose. Ceci prouve que le para-aminobenzènesulfamido-isopropylthio-diazol ne favorise pas directement l'utilisation des glucides. On est donc amené à admettre que l'intermédiaire nécessaire à l'apparition de l'effet hypoglycémiant est le produit de sécrétion interne du pancréas, c'est-à-dire l'insuline. *Le 2254 R. P. apparaît donc comme un excitant de l'insulino-sécrétion.*

C'est à ce titre que nous proposons d'intégrer ce corps dans un chapitre pharmacodynamique renfermant les *substances chimiques*, la plupart synthétiques, à tropisme endocrinien, que nous proposons d'appeler « *endocrinotropes* ». Nous entendons par là que leur action s'exerce sur une ou plusieurs glandes à sécrétions internes. Certains exemples sont cités dans notre introduction.

Le *chapitre III* est consacré à l'analyse du processus par lequel le 2254 R.P. excite les cellules insulino-sécrétrices du pancréas.

Nous démontrons que ce corps n'a pas son action modifiée chez le chien atropinisé ou dont les deux vagues ont été sectionnés au cou. Ce n'est donc pas par un *processus nerveux* extrapancréatique que la drogue agit.

Par contre l'injection de solution sodée de 2254 R.P. dans l'artère de la queue du pancréas détermine un abaissement glycémique. L'effondrement du taux du sucre sanguin est particulièrement intense si l'on emprisonne par ligature après injection, dans le bout glandulaire du canal de Wirsung, une faible dose de solution sodée de 2254 R.P. de pH 7,9 (voisin de celui du suc pancréatique). Il y a donc lieu d'admettre que le facteur déterminant la stimulation de la sécrétion d'insuline est le degré de concentration en cette sulfamide du milieu qui baigne les cellules des îlots de Langerhans. C'est donc par *processus humoral* qu'agit, sur le pancréas endocrine, l'administration extrapancréatique de la drogue.

D'autres hypothèses furent soumises au contrôle expérimental dans le but d'analyser le mécanisme d'action du 2254 R.P. Elles font l'objet du *chapitre IV*.

Nos expériences montrent que cette sulfamide favorise l'accumulation de quantités importantes de glycogène dans le foie du chien normal

soumis à un jeûne préalable de plusieurs jours, absolument comme le feraient les injections de faibles doses répétées d'insuline. Nous avons pu d'autre part établir que l'action hypoglycémiante ne relève, ni de l'inhibition de l'« effet » diabétogène exercé par le produit de sécrétion interne du lobe antérieur de l'hypophyse, ni de l'activation des processus fermentaires qui déterminent *in vitro* et à 37° la glycolyse sanguine.

La deuxième partie de notre travail est une étude pharmacodynamique des relations qui existent entre la structure moléculaire du 2254 R.P. et son activité hypoglycémiante.

Elle avait fait l'objet d'investigations fragmentaires de JANBON et de ses collaborateurs chez l'homme qui ont été confirmées expérimentalement chez l'animal.

BOVET et DUBOST ont entrepris chez le chien quelques semaines avant nous, des recherches sur ce point particulier. Ils ont établi notamment que les aminothiadiazolés non sulfamidés, le benzènesulfamidothiadiazol, les para-aminobenzènesulfamido-thiazols ne sont pas doués d'action hypoglycémiante. Par contre, on trouve dans le groupe des *para-amino-benzène sulfamido-thiadiazolés*, des corps d'intensité hypoglycémiante variable, d'ailleurs fonction de la structure de la chaîne latérale fixée sur le noyau thiadiazol. Cette chaîne revêt donc au point de vue de leur activité, une importance primordiale.

Nous avons pu confirmer ces conclusions, en partie chez le chien, mais surtout par une étude systématique effectuée chez le lapin.

Il paraît ainsi établi que parmi les para-aminobenzènesulfamido-thiadiazolés, les dérivés dont la chaîne latérale du noyau thiadiazol est courte, (méthyl, éthyl) ou très longue (hexyl, heptyl) ne sont pas dépresseurs du taux glycémique. Seuls sont actifs les composés intermédiaires (propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertibutyl, amyl, isoamyl). Certains sont d'ailleurs beaucoup plus hypoglycémians que le 2254 R.P., c'est le cas en particulier du dérivé tertibutyl (2259 R.P.) dont l'intensité d'action est à notre avis la plus grande.

Nous avons pu compléter dans de récentes expériences l'étude pharmacodynamique précédente de ces corps. C'est ainsi que chez le chien, nous avons pu montrer que parmi les dérivés para-aminobenzène sulfamido-thiadiazolés hypoglycémians, seuls sont actifs ceux dont la chaîne latérale fixée sur le noyau thiadiazol possède une structure chimique comparable à celle d'un alcool, lui-même hypoglycémiant. C'est ainsi que les alcools isopropylique, isobutylique et amylique correspondant aux dérivés sulfamidés hypoglycémians 2254, 2256 et 2261 R.P. sont dépresseurs du taux de la glycémie. Par contre les alcools éthylique et méthylique correspondant aux dérivés inactifs 2300 et 2145 R.P. sont eux-mêmes dénués de toute action.

Pour observer un effet déterminé quant à son intensité, il faut injecter à l'animal des doses d'alcool isopropylique, isobutylique ou amylique très supérieures à celles nécessaires pour obtenir la même action à

l'aide des dérivés sulfamidés hypoglycémiant correspondants. De telle sorte que nous sommes amenés à proposer comme conclusion que *le groupement para-aminobenzènesulfamido-thiodiazol, joue le rôle de copule renforçatrice de l'action hypoglycémiante propre de la chaîne latérale fixée sur le noyau thiodiazol.*

Nous établissons en terminant que le para-aminobenzènesulfoguanidine est sans effet sur la glycémie.

Dans la *troisième* partie de notre exposé, nous soulignons l'intérêt de nos recherches.

Au *point de vue physiologique*, la démonstration du mécanisme d'action du 2254 R.P. mérite de retenir l'attention. Nous montrons que ce corps est un excitant de l'insulino-sécrétion.

Au *point de vue pharmacodynamique*, l'intérêt n'est pas moindre. Nous rapprochons le 2254 R.P. des dérivés de la guanidine, les synthalines A et B. Mais il s'agit de corps entièrement différents, tant au point de vue de la structure chimique, qu'à ceux du mécanisme d'action et de la toxicité. Nous discutons ces questions dans notre exposé.

Nos recherches expérimentales méritent d'être retenues en raison de leur intérêt pour le *diagnostic et la thérapeutique du diabète*. On peut songer en effet à établir une épreuve utilisant le 2254 R.P. dans le but de rechercher chez les diabétiques, les capacités fonctionnelles insulino-sécrétrices du pancréas, comparées à celles de sujets normaux. Il est possible d'autre part d'envisager par le même procédé le diagnostic des états diabétiques résultant d'une paresse des processus insulino-sécréteurs.

Nous abordons par des expériences sur deux lapins de même portée, rendus diabétiques par l'alloxane le problème de l'efficacité du 2254 R.P. dans le traitement du diabète sucré. Il semble bien que la tolérance aux glucides soit augmentée pendant l'administration de la drogue. Toutefois des expériences complémentaires sont nécessaires pour conclure. Quoiqu'il en soit, l'administration prolongée *per os* de 2254 R.P. au lapin normal ne paraît pas altérer la structure histologique des îlots de Langerhans. Rien ne s'oppose donc, en principe, si ce n'est une question de tolérance du produit par le malade, à l'utilisation du 2254 R.P. dans les diabètes légers, ou consécutifs à la paresse des processus insulino-sécréteurs ou compliqués d'accidents infectieux. Dans cette dernière éventualité, l'action bactériostatique de la drogue, viendra s'ajouter à son effet insulino-sécréteur et anti-diabétique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ASTWOOD E. B. — *J. Pharmacol.* 1943, 78, 79.
- (2) BAILEY C. C. et BAILEY O. T. — The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxane *J. Am. Med. Ass.* 1943, 122, 1165-66.
- (3) BERK L. et SAPEIKA N. — *Clin. Proc.* Cape Town, 1944, 3, 95.
- (4) BOVET D. et DUBOST. — Activité hypoglycémiant des amino-benzène-sulfamido-alkylthiodiazols. Rapports entre la constitution chimique et l'activité pharmacodynamique. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 764.
- (5) BOVET D., BABLET J. et FOURNEL J. — Aminothiazol et Thyroïde. Recherches expérimentales sur la thérapeutique chimique des thyrotoxicoses. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1946, 72, 105-125.
- (6) BRUCKMANN G., WERTHEIMER E. — Diabetogenic action of alloxan derivatives. *Nature*, London, 1945, 155, 267-268.
- (7) COOK J. W., HEWETT et HIEGER. — Carcinogenesis, *J. Chem. Soc.*, 1933, 135, 395.
- (8) CONN W. et LAWRENCE L. — A pituitary 'insulotrope Principle. *The Journ. of Clinical endocrinology*, 1945, 5, 247-258.
- (9) CRAMER W. et HORNING, — Carcinogenesis, *J. A. M. A.* 1937, 108, 895.,
- (10) CRISTOL P., HEDON L., LOUBATIÈRES A. et MONNIER P. — Méthode permettant d'étudier parallèlement les variations de la teneur en glycogène et en lipides du foie par de multiples prélèvements chez un même chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 637.
- (11) CRISTOL P., HEDON L., LOUBATIÈRES A. et MONNIER P. — Enrichissement en glycogène et appauvrissement en lipides du foie chez le chien normal à jeun, sous l'influence de doses d'insuline faibles et répétées. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 33.
- (12) DEBOIS G., DEFAUW J. et HOET J. -P. — Sur le mécanisme d'action d'un dérivé méthylé de la guanidine. *Soc. Biol.*, 1927, 97, 1420-22.
- (13) DODDS E.-C., GOLDBERG L., LAWSON W. et ROBINSON R. — Diethylstilbestrol, *Nature*, 1938, 141, 247.
- (14) DUNN J.-S., KIRKPATRICK, Mc LETCHIE et TELFER S.-V. — Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally. *J. of Path. and Bact.*, 1943, 55, 245.
- (15) DUNN J. S., SHEEHAN H.-L. et Mc LETCHIE. — Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. *Lancet*, 1943, 484.
- (16) FALTA W., GROTE F. et STAEHELIN R. — Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch in pankreaslosen Hunden. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.*, 1907, 10, 199-231.
- (17) FRANK E., NOTHMANN M., WAGNER A. — Ueber synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klinische Wochenschrift*, 1926, 5, n° 45 pp. 1-20.
- (18) FRANK E., NOTHMANN et WAGNER A. — Ueber die Guanidinhypoglykämie. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1926, 115, 55-63.

- (19) FRANK E., NOTHMANN et WAGNER. — Synthalin. *Klin. Wochenschr.*, 1928 7, 1996-2000.
- (20) Mc GAVACK T.-H., GERL A.-J., VOGEL M., SCHWIMMER D. — *J. clin. Endocrinol.*, 1944, 4, 249.
- (21) GAYET R. — Le fonctionnement endocrinien du pancréas et sa régulation sans le concours du système nerveux. *Thèse médecine* Paris, 1938, Masson éd.
- (22) GAYET R. et GUILLAUMIE. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur des animaux normaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, p. 1613.
GAYET (R) et GUILLAUMIE. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur des animaux dépancréatés. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, page 1615.
- (23) HALPERN B.-N. — Communication personnelle.
- (24) HÉDON L. — Les échanges gazeux et la dépense d'énergie dans le diabète. *Thèse de doctorat médecine*, Montpellier, 1921.
- (25) HÉDON L. — Le quotient respiratoire et le métabolisme de base dans le diabète pancréatique expérimental. *Arch. Intern. Physiol.*, 1926, 27, 254-303.
- (26) HÉDON L. et VERTZMANN G. — Action de la synthaline sur le quotient respiratoire du chien totalement dépancréaté. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 98, 1093.
- (27) HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. — Dosage du glycogène dans de petits fragments de foie excisés au bistouri électrique. Degré de précision de la technique. Répartition du glycogène dans le foie du chien. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, 20, 910-922.
- (28) HÉDON L., LOUBATIÈRES A. et HEYMANN G. — Étude des effets de l'insuline-protamine-zinc chez le chien dépancréaté. *Ann. d'Endocrinol.*, 1939, 1, 97.
- (29) HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. — Troubles nerveux irréversibles observés chez le chien dépancréaté traité par l'insuline-protamine-zinc. Renforcement des crises convulsives par les injections intra-veineuses de glucose, malgré l'origine hypoglycémique de ces troubles. Comm. 13^e Réunion Assoc. Physiologistes, Marseille, 31 mai-2 juin 1939 publiée dans *Ann. de Physiol. et Physicochim. biol.*, 1939, 15, 842.
- (30) HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. — La vitamine B₁ est-elle capable de faire régresser les troubles nerveux graves consécutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par l'insuline? *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, 23, 1052-1056.
- (31) HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. — Le diabète expérimental de Young et le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré. *Biol. méd.*, 1942, 32, n° 3-4, 49-III.
- (32) HIMSWORTH H.-P. — *Proc. Roy. Soc. Méd.*, 1944, 37, 693.
- (33) HOUSSAY B.-A., FOCLIA V.-G. — Diabète antéro-hypophysaire et fonction endocrine pancréatique. *Soc. Biol.*, 1936, 123, 824.
- (34) JANBON M., CHAPTAL J., VEDEL A. et SCHAAP J.-D. — Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le V.K. 57 ou 2254 R.P.). *Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 1942, 3 juillet. *Montpellier médical*, 1942, 21-22, n° 6, page 441.
- (35) JANBON M., LAZERGES P. et METROPOLITANSKI J.-H. — Étude du métabolisme du sulfa-isopropyl-thiodiazol (V.K. 57 ou 2254 R.P.) chez le sujet sain et en cours de traitement, comportement de la glycémie. *Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 3 juillet 1942, *Montpellier médical*, 1942, 21-22, n° 6, page 489.

- (36) JANBON M., CHAPTAL J. et VEDEL A. — Accidents nerveux irréversibles par hypoglycémie due à un sulfamidé le sulfa-isopropylthiodiazol (V.K. 57 ou 2254 R.P.). *XLIII^e Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*. Montpellier, 28-30 octobre 1942.
- (37) JANBON M., LAZERGES P., METROPOLITANSKI J.-H. et SCHAAAP J.-D. — Action hypoglycémiante de certains composés sulfamidés. Rôle du radical propyl-thiodiazol *Soc. Sc. Méd.*, Montpellier, 8 janvier 1943. *Montpellier-Médical*, 1943, 23-24, n° 2 p. 132.
- (38) KENNEDY T.-H. — *Nature*, London, 1942, 150, 233.
- (39) VON KENNEL et KIMMIG. — Expériences et recherches sur les nouveaux sulfamides. *Klinische Wochenschrift*, 1941, 20, 2.
- (40) VON KENNEL. — A propos des sulfamides. *Aerzte Verein*, München, 16 juillet 1941.
- (41) LA BARRE. — Le pneumo-gastrique, nerf insulino-sécréteur. *Arch. Internat. Physiol.*, 1927, 29, 238-256.
- (42) LAFON G. — Recherches expérimentales sur le diabète et sur la glycogénie. *Thèse de doctorat*, Toulouse, 1906.
- (43) LOUBATIÈRES A. — Insuline et fonction glycogénique du foie. Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la sécrétion interne du pancréas. *Thèse de doctorat médecine*, 1938, n° 15, Montpellier, E. Mazel, éditeur, L'Argentières
- (44) LOUBATIÈRES A. et HEYMANN G. — Étude expérimentale des effets de l'insuline-protamine-zinc chez le chien dépancréaté. *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier, 1938, n° 8, août 393.
- (45) LOUBATIÈRES A. et GUIBERT H.-L. — Lésions histologiques des îlots de Langerhans et des lobules hépatiques chez le chien rendu diabétique d'une façon permanente à la suite d'injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier, 1939, 11, 545.
- (46) LOUBATIÈRES A. — Role de l'insuline dans la manifestation de l'effet glycogénoformateur exercé sur le foie par l'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse. *J. Physiol. Pathol. Gén.*, 1941-1943, 38, n° 1, page 71-84.
- (47) LOUBATIÈRES A. — Utilisation du sulfate neutre d'oxyquinoléine (sunoxol) pour la préparation d'un extrait total de lobe antérieur d'hypophyse stérile, doué d'une grande activité et utilisable chez l'homme. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, 23, 1380.
- (48) LOUBATIÈRES A. — Contribution à l'étude du diabète permanent consécutif aux injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. I. Le métabolisme du « chien de Young ». II. L'influence de l'insuline et les lésions histologiques du pancréas chez le « chien de Young ». *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, 24, n° 1, 1105-1122.
- (49) LOUBATIÈRES A., GOLDSTEIN L., METROPOLITANSKI J.-H. et SCHAAAP J.-D. — Étude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par le sulfa-isopropylthiodiazol (V.K. 57 ou 2254 R.P.). *XLIII^e Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, Montpellier, 28-30 octobre 1942.
- (50) LOUBATIÈRES A. — Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du p-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 766.
- (51) LOUBATIÈRES A. — Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémiante des aminobenzène-sulfamido-alkylthiodiazols. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 830.

- (52) LOUBATIÈRES A. — Quelques caractères de diabète permanent provoqué chez le lapin et le chien par l'injection intra-veineuse d'une seule dose d'alloxane. *Com. Soc. Sc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier, 1946, séance du 11 janvier.
- (53) LOUBATIÈRES et GUIBERT H.-L. — Publications en préparation.
- (54) MACKENZIE C.-G., MACKENZIE J.-B. et Mc COLLUM E.-U. — *Science*, 1941, 94, 518.
- (55) MACLEOD. — Carbohydrate metabolism and insulin. *Monographs on Physiology*, Longmans, Green, London 1926.
- (56) MARKS H.-P. et YOUNG F.-G. — a) The « pancreotropic » action of anterior pituitary extracts. *Chemistry and Industry* 1929, 57, 652.
b) The hypophysis and pancreatic insulin. *The Lancet* 1940, 493.
- (57) MAY E., COTTET J., et NETTET A. — *Ann. Endocrinol.*, 1944, 5, 192.
- (58) MOHR L. — Untersuchungen über den Diabetes mellitus, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap.*, 1907, IV, 910.
- (59) MOORHOUSE W.-H.-K., PATTERSON S.-W. et STEPHENSON M. — A study of the metabolism in experimental diabetes. *Biochem. Journ.*, 1915, 9, 171-214.
- (60) NOBLE R.-L. — Effects of synthetic oestrogenic substances on the body-growth and endocrine organs of the rat. *Lancet*, 1938, 2, 192.
- (61) PAGET M. — Dosage des corps du type sulfamide libre ou conjugué dans les liquides biologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, 23, 1036.
- (62) RAWSON R.-W., HERTZ S., MEANS J.-H. — Thiocyanate goiter in man. *Annals of Internal Medicine*, 1943, 19, n° 6, 829.
- (63) RICHARDSON K.-C. et YOUNG F.-G. — Pancreatotropic action of anterior pituitary extracts. *J. of Physiol.*, 1937, 91, 352-364.
- (64) RICHARDSON K.-C. et YOUNG F.-G. — Histology of diabetes induced in dogs by injections of anterior pituitary extracts. *The Lancet*, 1938, 1, 1098.
- (65) RICHTER C.-P. et CLISBY R.-E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, 48, 684. *Arch. of Path.*, 1942, 33, 46.
- (66) VELLUZ L. et GLEY P. — Action de la thiosinamine et de son dérivé diiodé sur la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 109.
- (67) YOUNG F.-C. — Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. *The Lancet*, 1937, 2, 372-374.
- (68) ZUNZ E. et LA BARRE J. — Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas : IV. De l'hyper-insulinémie consécutive à l'hyperglycémie provoquée par injection de dextrose. *Arch. Intern. Physiol.*, 1927, 29, 265-290.
- (69) ZUNZ E. et LA BARRE J. — Action de la décaméthylène-diguanidine sur la sécrétion interne du pancréas. *Arch. int. Pharmacodyn. et de Thérap.*, 1928, 34, 442-463.
- (70) ZUNZ E. et LA BARRE J. — Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas : VII. De l'hypoinsulinémie consécutive aux états d'hypoglycémie. *Arch. int. Physiol.*, 1929, 31, 162-179.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

ANALYSE PHYSIOLOGIQUE DU MÉCANISME D'ACTION DES CORPS SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

CHAPITRE PREMIER

Confirmation de l'action hypoglycémiante du para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 R.P.) chez le chien normal	13
A. — Expériences aiguës	13
B. — Expériences chroniques	17
C. — Troubles nerveux graves irréversibles par les injections de glucose, causés par l'hypoglycémie prolongée déterminée par l'administration de doses répétées et massives de 2254 R.P.	19

CHAPITRE II

Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du para-aminobenzènesulfamido-isopropyl-thiodiazol	23
A. — Étude chez le chien dépancréaté	23
a) Administration du 2254 R.P. par voie buccale	23
b) Administration du 2254 R.P. par voie sous-cutanée	25

c)	Administration du 2254 R.P. par voie intra-musculaire	25
d)	Administration du 2254 R.P. par voie intra-veineuse.	25
B. —	Étude chez le chien partiellement dépancréaté	26
C. —	Modifications du Quotient Respiratoire déterminées par le 2254 R.P.	28
a)	Étude chez le chien partiellement dépancréaté	28
b)	Étude chez le chien totalement dépancréaté	30

CHAPITRE III

Étude et analyse du processus par lequel le 2254 R.P. excite les cellules insulino-sécrétrices du pancréas	33
A. — L'excitation s'exerce-t-elle par voie nerveuse?	33
B. — L'excitation s'exerce-t-elle par un processus humoral? ..	36

CHAPITRE IV

Autres hypothèses qui furent soumises au contrôle expérimental pour analyser le mécanisme de l'action hypoglycémiante du 2254 R.P.	40
A. — Action glycogénopexique sur le foie ou les muscles ...	40
B. — Action inhibitrice sur le principe diabétogène du lobe antérieur de l'hypophyse	44
C. — Action inhibitrice sur le processus glycolytique sanguin.	49

DEUXIÈME PARTIE

RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET L'ACTIVITÉ HYPOGLYCÉMIANTE

CHAPITRE PREMIER

Aminothiodiazols non sulfamidés	54
---------------------------------------	----

CHAPITRE II

Benzènesulfamidothiodiazol	57
----------------------------------	----

CHAPITRE III

Para-aminobenzènesulfamidothiazols	57
--	----

CHAPITRE IV

Para-aminobenzènesulfamidothiodiazols	59
---	----

CHAPITRE V

Alcools éthylique, méthylique, isopropylique, isobutylique, amy- lique	66
---	----

CHAPITRE VI

Para-aminobenzène-sulfoguanidine	70
--	----

TROISIÈME PARTIE

INTÉRÊT D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE,
PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE PRÉSENTÉ
PAR L'ÉTUDE
DES DÉRIVÉS SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

A. — Intérêt d'ordre physiologique	73
B. — Intérêt d'ordre pharmacodynamique	75
C. — Intérêt d'ordre thérapeutique	77
CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET RÉSUMÉ	83
BIBLIOGRAPHIE	87

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

1° - LES HORMONES VÉGÉTALES ;

2° - L'ACIDE ASCORBIQUE.

VU ET APPROUVÉ,

Montpellier, le 27 mai 1946.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Montpellier,*

MATHIAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Montpellier, le 27 mai 1946.

*Le Recteur
de l'Académie de Montpellier.*

JEAN SARRAILH.

CAUSSE
GRAILLE
CASTELNAU
— IMPRIMEURS —
MONTPELLIER

CAUSSE
GRAILLE
CASTELNAU
— IMPRIMEURS —
MONTPELLIER